

**Histamin-H₁-Rezeptoragonisten vom
Suprahistaprodifen- und 2-Phenylhistamin-Typ und
2-substituierte Imidazolypropan-Derivate als
Liganden für H₁/H₂/H₃/H₄-Rezeptoren
Neue Synthesestrategien und pharmakologische Testung**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
Naturwissenschaftliche Fakultät IV - Chemie und Pharmazie -
der Universität Regensburg



vorgelegt von

Marc Kunze

aus München

2006

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. S. Elz am Institut für Pharmazie der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV- Chemie und Pharmazie - der Universität Regensburg.

Promotionsgesuch eingereicht im Juli 2006

Mündliche Prüfung: 10. August 2006

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. S. Elz

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. A. Buschauer

Prüfungsausschuss:	Prof. Dr. J. Heilmann	(Vorsitzender)
	Prof. Dr. S. Elz	(Erstgutachter)
	Prof. Dr. A. Buschauer	(Zweitgutachter)
	Prof. Dr. A. Göpferich	(Drittprüfer)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. S. Elz für die Überlassung des interessanten Themas, für seine ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft, für sein hohes persönliches Engagement und für seine Toleranz und Unterstützung hinsichtlich meiner zahlreichen Nebenaktivitäten.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. A. Buschauer für die Assoziation an das Graduiertenkolleg (GRK 760) und die Übernahme der Funktion des Zweitgutachters.

Ganz besonderer Dank gebührt meiner Kollegin B. Striegl für die glänzende Zusammenarbeit am Histaprodifen-Projekt und Herrn Prof. Dr. Günther Bernhardt für die gleichsam amüsanten und lehrreichen Gespräche ...

Weiterhin bedanke ich mich sehr herzlich bei:

Prof. Dr. S. Mahboobi, Dr. A. Sellmer, Dr. M. Frieser und Dr. E. Eichhorn für die Unterstützung und fruchtbaren Diskussionen chemischer und spektroskopischer Fragestellungen. Dr. Herwig Pongratz sei zusätzlich für die gute Freundschaft all die Jahre hindurch gedankt.

Prof. Dr. med. R. Seifert für die freundliche Erlaubnis zur Durchführung der GTPase-Assays.

Meinen Laborkollegen Matthias Schumacher, Thorsten Matzdorf und Bianca Prainer für das angenehme Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit in den Praktika.

Frau Ch. Braun und Frau K. Röhl für die Durchführung und Unterstützung bei den organopharmakologischen Tests und die große Hilfe bei der Organisation der Praktika.

Frau Dr. Andrea Straßer für die Hilfe bei Molecular Modelling-Problemen und die Anfertigung der Bindungsassays.

Herrn Dr. Erich Schneider für die Anfertigung der Histamin-H₄-GTPase-Assays.

Frau Kastner-Pustet für die Durchführung der HPLC-CD-Messungen.

Herrn Dr. Vasold für die Durchführung der HPLC- Trennungen.

Allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen der Fakultät für die Aufnahme der NMR- und Massenspektren sowie die Durchführung der Elementaranalysen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Histamin (Imidazolyethanamin)	2
1.1.1	Historischer Überblick	2
1.1.2	Chemische Konstitution	3
1.1.3	Vorkommen, Biosynthese und Abbau	4
1.1.4	Signaltransduktion histaminerger Rezeptoren	7
1.2	Die Histamin-Rezeptoren und ihre wichtigsten Liganden	
	– aktueller Stand	11
1.2.1	Der H ₁ -Rezeptor	13
1.2.1.1	Liganden am Histamin-H ₁ -Rezeptor	14
1.2.2	Der H ₂ -Rezeptor	17
1.2.2.1	Liganden am Histamin-H ₂ -Rezeptor	17
1.2.3	Der H ₃ -Rezeptor	19
1.2.3.1	Liganden am Histamin-H ₃ -Rezeptor	19
1.2.4	Der H ₄ -Rezeptor	21
1.2.4.1	Liganden am Histamin-H ₄ -Rezeptor	21
1.3	Bindungsmodell für Histamin, Histaprodifen und Suprahistaprodifen am H ₁ -Rezeptor	23
1.4	Histamin-Wirkungen	26
2	Chemischer Teil	29
2.1	Chemische Aufgabenstellung	30
2.2	Synthesestrategien zur Darstellung 2-substituierter Histamine	34
2.2.1	Klassische Strategien	34
2.3	Machbarkeitsstudie zur Darstellung von Histaprodifen	36
2.3.1	Synthesversuche ausgehend von Histamin	36
2.3.1.1	Direkte Substitution durch radikalische Decarboxylierung	36
2.3.1.2	Direkte Substitution durch Alkylierung nach Lithiierung	37
2.3.2	Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Histaprodifen	38
2.4	Synthese der Kopplungsverbindungen	47
2.4.1	Darstellung der Benzimidazole	47
2.4.2	Darstellung der Indolylalkylamine	49
2.4.3	Darstellung der Benzothiazole	50
2.4.4	Darstellung der Thiazole und Benzothiazole	52
2.4.5	Darstellung der Benzotriazole	54

2.4.6	Darstellung der Triazole	55
2.4.7	Darstellung der <i>meta</i> -substituierten 2-Phenylhistamine	56
2.5	Synthese der <i>N</i> ⁶ -substituierten Histaprodifene	57
2.6	Darstellung der chiralen α -substituierten 2-Phenylhistamine	61
2.6.1	Synthese der 2-Phenylimidazole mittels modifizierter Zyklisierungsreaktion oder <i>Suzuki</i> -Kopplung	61
2.6.2	Einführung der Seitenkette	64
2.6.2.1	Darstellung racemischer α -alkylierter 2-Phenylhistamine	64
2.6.2.2	Enantiospezifische Synthese der α -Methyl-2-Phenylhistamine	66
2.6.3	Reinheitskontrolle durch chirale HPLC-CD-Messung	71
2.7	Darstellung der <i>N</i> ⁶ -substituierten 2-Phenylhistamine	79
2.7.1	Synthese neuer <i>N</i> ⁶ -Methyl-2-Phenylhistamine	79
2.7.2	Synthese der <i>N</i> ⁶ -Imidazolyethyl-substituierten 2-Phenylhistamine	81
2.7.3	Darstellung neuartiger dimerer 2-Phenylhistamine	87
2.8	Darstellung der 2-Methyl-Imidazolypropylguanidine	88
2.9	Synthese der 2-substituierten Imidazolypropanoxyacetophenone und Analoga	93
2.9.1	Derivate mit 2-Phenylimidazolypropanoxy-Struktur und Variation der Acetophenongruppe	93
2.9.2	Derivate mit 2-Phenylimidazolyalkyloxyacetophenon-Struktur und Variation der Kettenlänge	96
2.9.3	Derivate mit 2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazolypropanoxy- acetophenon-Struktur	99
2.9.4	Derivate mit 2-Methylimidazolypropanoxyacetophenon-Struktur	101
2.9.5	Derivate mit Oxim-Partialstruktur (Imoproxifan-Analoge)	103
2.9.6	Darstellung diverser strukturverwandter Verbindungen	103
2.10	Machbarkeitsstudie: Einführung von Seitenketten in 4/5-Position des Imidazolmoleküls	105
2.10.1	Seitenkettengenerierung mittels Formaldehyd	105
2.10.2	Seitenkettengenerierung mittels Lithiierung und Reaktion mit Elektrophilen	106
2.10.3	Seitenkettengenerierung mittels <i>Suzuki</i> -Kopplung	111
3	Pharmakologischer Teil	115
3.1	Allgemeine Angaben	117
3.1.1	Organpharmakologische Methoden	117
3.1.2	Histamin-H ₁ -GTPase Assay-Funktionsweise des Sf9/Baculovirus-Expressions-Systems	118

3.2	Neue Histaprodifenderivate - Histamin-H ₁ -Rezeptoraktivität am gp-Ileum-Assay	121
3.2.1	N ^α -Benzimidazolylalkyl- und <i>meta</i> -substituierte 2-Phenylimidazolethyl-Histaprodifene	122
3.2.2	N ^α -Indolylalkyl-Histaprodifene	124
3.2.3	N ^α -Thiazolylalkyl-, Benzothiazolylalkyl- und Phenylthiazolylalkyl-Histaprodifene	125
3.2.4	N ^α -Triazolylalkyl- und Benzotriazolylalkyl-Histaprodifene	128
3.3	Neuartige 2-Phenylhistamine	131
3.3.1	Chirale 2-Phenylhistamine	132
3.3.2	N ^α -substituierte 2-Phenylhistamine	135
3.3.2.1	2-Phenylhistamine mit einer N ^α -Methyl-Substitution	135
3.3.2.2	Bivalente 2-Phenylhistamine	136
3.3.2.3	Dimere 2-Phenylhistamine	141
3.4	Neuartige N ^G -Acylguanidine	144
3.4.1	Histamin-H ₁ -Aktivität am Modell des humanen H ₁ -Rezeptors und pg-Ileum-Modell	144
3.4.2	Histamin-H ₂ -Aktivität am spontan schlagenden rechten Meerschweinchen-Atrium	147
3.4.3	Histamin-H ₃ -Aktivität am Modell des gp-Ileum	151
3.4.4	Histamin-H ₄ -Aktivität am Modell des humanen Histamin-H ₄ -Rezeptors	153
3.5	Pharmakologische Untersuchung der Imidazolylpropanoxyacetophenon-Derivate	154
3.5.1	Verbindungen mit Variation der Acetophenon-Struktur	154
3.5.2	Variation der Spacerlänge zwischen Imidazol und Acetophenon-Partialstruktur	157
3.5.3	Einführung einer Methylgruppe in Position 2 des Imidazol-Nucleus	157
3.5.4	Oxim-Derivate	159
3.5.5	Diverse Strukturanaloga	160
4	Zusammenfassung	163
5	Experimenteller Teil	169
5.1	Allgemeine Angaben	170
5.2	Darstellung von N ^α -substituierten Histaprodifen	174
5.2.1	Synthese von Histaprodifen und seinen Ausgangsverbindungen	174
5.2.2	Synthese der heterozyklischen Kupplungsverbindungen	185

5.2.2.1	Darstellung der Benzimidazol-Substituenten	185
5.2.2.2	Darstellung der Indol-3-yl-alkylamine	190
5.2.2.3	Darstellung der Benzothiazol-Substituenten	193
5.2.2.4	Darstellung der Thiazol-Substituenten	196
5.2.2.5	Darstellung der Benzotriazolalkylamine	201
5.2.2.6	Synthese der Triazol-Substituenten	203
5.2.3	Darstellung der <i>N</i> ¹ -substituierten Histaprodifene	207
5.3	Synthese neuartiger 2-Phenylhistamine	221
5.3.1	Darstellung razemischer α -Alkyl-2-Phenylhistamine	221
5.3.2	Synthese der enantiomerenreinen α -Methyl-2-Phenylhistamine	226
5.3.2.1	<i>Meta</i> -substituierte 2-Phenylimidazole	226
5.3.2.2	Synthese der <i>N</i> -geschützten 2-Phenylimidazole	228
5.3.2.3	Einführung der 2-Hydroxypropyl-Seitenkette	230
5.3.2.4	Überführung in die Phthalimid-geschützten Verbindungen	235
5.3.2.5	Darstellung der Endverbindungen	240
5.3.3	Synthese der <i>N</i> ¹ -substituierten 2-Phenylhistamine	246
5.3.3.1	Synthese der 2-Phenylhistamin-Vorstufen	246
5.3.3.2	Einführung der <i>N</i> ¹ -Methylgruppen durch reduktive Aminierung oder Umsetzung mit gemischtem Anhydrid und nachfolgender Reduktion	253
5.3.3.3	2-Phenylhistamine mit <i>N</i> ¹ -4-Imidazolyethyl-Substitution	255
5.3.3.4	Darstellung dimerer 2-Phenylhistamine mittels reduktiver Aminierung	259
5.4	Synthese der 2-Methyl-imidazolypropylguanidin-Derivate	262
5.4.1	Darstellung von Syntheton B ausgehend von Urocaninsäure	262
5.4.2	Darstellung des 2-Methyl-imidazolylguanidins	264
5.4.3	Synthese der Acylguanidin-Endverbindungen	266
5.5	Synthese der 2-substituierten Imidazolylpropanoxyacetophenon-Derivate und Analoga	270
5.5.1	2-Phenylimidazolylpropanoxyacetophenone mit unterschiedlichen Kettenlängen	271
5.5.2	2-Phenylimidazolylpropanoxyacetophenone mit diversen Substitutionen am Acetophenon-Ringsystem	285
5.5.3	2-Phenylimidazolylpropanoxyacetophenone mit <i>meta</i> -Substitution am 2-Phenylringsystem	292
5.5.4	Darstellung der 2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazolylpropanoxyacetophenone	294
5.5.5	Darstellung der 2-Methylimidazolylpropanoxyacetophenon-Derivate	298
5.5.6	Darstellung der Oxim-Verbindungen	303
5.5.7	Darstellung diverser strukturverwandter Verbindungen	305

5.6	Machbarkeitsstudie: Einführung von Seitenketten in 4/5-Stellung des Imidazolkerns	308
5.6.1	Lithiierung und Reaktion mit Elektrophilen	308
5.6.2	Ausgangsverbindungen für die <i>Suzuki</i> -Kopplung	311
5.6.3	<i>Horner-Emmons</i> -Reaktion zur Generierung einer C-3-Kette	313
5.7	Pharmakologisch-Experimenteller Teil	322
6	Literaturverzeichnis	333

Abkürzungsverzeichnis

α	Trennfaktor
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
aq.	wässrig
aromat.	aromatisch/e
Ausb.	Ausbeute
aust.	austauschbar
Ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
br	breit
ca.	circa
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Celite	Celite 535 [®]
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dc	dünnschichtchromatographisch
DEAD	Diethylazodicarboxylat
decomp.	Decomposed (zersetzt)
DEG	Diethylenglykol
dest.	destilliert
DIAD	Diisopropyldiazodicarboxylat
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMAS	Dimethylsulfamoyl
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
D ₂ O	Deuteriumoxid
d. Th.	der Theorie
ee	enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss
entspr.	entspricht
eq	Äquivalent/e

Et ₃ N	Triethylamin
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Gef.	gefunden
gp	guinea pig (Meerschweinchen)
h	Stunde/n, auch: human/er
HOAc	Essigsäure
IR	Infrarot
i. Vak.	im Vakuum
J	NMR-Kopplungskonstante
k	Retentionsfaktor
k.a.	keine Angabe/n
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
LM	Lösemittel
m	mouse (Maus), murin
M	mol / L
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute/n
M ⁺⁺	Molekölion
MS	Massenspektrum
m/z	Verhältnis von Masse (u) zu Ladung (e)
NaOAc	Natriumacetat
n. b.	nicht bestimmt
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NS	Niederschlag
o.g.	oben genannt/e
org.	organisch/e
PE	Petrolether
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
proz.	prozentig

rac	razemisch, Razemat
r	rat (Ratte)
R	chromatographische Auflösung
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
S.	Seite/n
SC	Säulenchromatographie
sc	säulenchromatographisch
Sdp.	Siedepunkt
sec	sekundär/e
SG	Schutzgruppe
SiO ₂	Kieselgel
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
Temp.	Temperatur
<i>tert</i>	tertiär/e
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Tetramethylsilan
Tos	Tosyl
TPP	Triphenylphosphin
t _r	Retentionszeit
TPP=O	Triphenylphosphinoxid
Trt	Trityl
v.a.	vor allem
verd.	verdünnt/e
vgl.	vergleiche
vs.	versus

1 Einleitung

1.1 Histamin (Imidazolylethanamin)

1.1.1 Historischer Überblick

Wenige Jahre nach der Erstsynthese des Histamins durch *Windaus* und *Vogt* berichteten *Barger* und *Dale* 1910 erstmals von der Existenz dieses biogenen Amins in den Fruchtkörpern des Mutterkorns (*Secale cornutum*).^{1,2} Kurz darauf konnte von *Ackermann* der Nachweis erbracht werden, dass es sich dabei um das Decarboxylierungsprodukt der Aminosäure L-Histidin handelt.³ Bis zum Jahr 1912 wurden von *Dale* und *Laidlaw* die zahlreichen pharmakologischen Effekte des Histamins untersucht, insbesondere die Beeinflussung des Blutdrucks, der Herzfrequenz und die Kontraktion glatter Muskulatur.⁴ In der Folgezeit wurde Histamin aus Lungen- und Lebergewebe isoliert und seine Rolle als natürliches Gewebshormon bei physiologischen und pathophysiologischen Prozessen gesichert. Erst im Jahr 1936 wurden von *Bovet* und *Straub* Substanzen synthetisiert, die in der Lage waren, Histamin-vermittelte Wirkungen zu unterdrücken.⁶ Aufgrund der hohen Toxizität der Verbindungen verbot sich die Anwendung am Menschen und führte 1942 zur Markteinführung besser verträglicher Vertreter der so genannten „Antihistaminika“, namentlich Phenbenzamin (Antergan®) und Mepyramin (Pyrilamin®).⁷ Zahlreiche Analogverbindungen wurden daraufhin synthetisiert und viele dieser „Antihistaminika der 1. Generation“ sind auch heute noch aufgrund ihrer zuverlässigen Wirksamkeit und ihres positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses auf dem Markt. Aus der hohen Lipophilie dieser Verbindungen resultiert die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dies kann zu erwünschten, aber auch unerwünschten zentralen Wirkungen führen. So weisen klassische Antihistaminika sedierende und antiemetische Eigenschaften auf, die man sich therapeutisch zu Nutze macht. Da bei der antiallergischen Therapie eine Tagessedierung unerwünscht ist, wird auf modernere Wirkstoffe, die „Antihistaminika der 2. und 3. Generation“ zurückgegriffen. Neuere Arzneistoffe, wie Desloratadin oder Fexofenadin zeigen aufgrund ihrer verringerten Lipophilie keine zentralen Wirkungen.^{8,9}

Nicht alle Histamin-vermittelten Wirkungen können durch die klassischen Antihistaminika antagonisiert werden. Dies führte schon im Jahr 1966 zur Annahme, dass es mindestens zwei Histamin-Rezeptoren geben müsse.¹⁰ Diese von *Ash* und *Schild* aufgestellte Hypothese konnte 1972 von *Black et al.* durch die Synthese und pharmakologische Charakterisierung des ersten Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten bestätigt werden.¹¹

Zwanzig Jahre später wurde von *Arrang et al.* die Existenz eines weiteren Histaminrezeptors beschrieben und im Jahr 1999 nach Klonierung des Rezeptorgens durch *Lovenberg et al.* gesichert. Im Gegensatz zu den H₁- und H₂-Rezeptoren ist der Histamin-H₃-Rezeptor hauptsächlich auf Neuronen präsynaptisch lokalisiert und fungiert dort als Auto- und Heterorezeptor.^{12,13,14}

Umfangreiche Untersuchungen der Arbeitsgruppen um Oda,¹⁵ Liu,¹⁶ Morse,¹⁷ Nguyen¹⁸ und Zhu¹⁹ führten schließlich 2000 zur Identifizierung, Charakterisierung und Klonierung eines Rezeptorgens, das für einen weiteren Histaminrezeptor kodiert. Der Histamin-H₄-Rezeptor dominiert vor allem auf immunkompetenten Zellen des Knochenmarks und der Peripherie, wie z.B. Granulozyten und Mastzellen. Die Funktion dieses Rezeptors ist Gegenstand aktueller Forschung.²⁰

Histamin scheint seine zahlreichen Wirkungen jedoch nicht nur über die genannten vier Rezeptoren zu vermitteln. So gibt es beispielsweise eine Histamin-Bindungsstelle an zentralen NMDA-Rezeptoren,^{21,22} durch deren Stimulation eine Verstärkung der synaptischen Transmission induziert werden kann.^{23,24} Histamin verstärkt hier außerdem die glutamat-induzierte Exzitotoxizität und beeinflusst NMDA-abhängige Neuronenschwellungen im Neostriatum.^{25,26} Des Weiteren wird ein nicht näher charakterisierter intrazellulärer Histamin-Rezeptor postuliert, über dessen Funktion wenig bekannt ist.²⁷

1.1.2 Chemische Konstitution

Histamin, nach systematischer Nomenklatur 2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethanamin, ist ein Vertreter der von aromatischen Aminosäuren abgeleiteten biogenen Amine. Das Molekül beinhaltet zwei basische Zentren, den Imidazol-Stickstoff (*N*^π), der formal einem zyklischen Amidin angehört, und das durch eine Ethylen-Seitenkette verknüpfte primäre Amin (*N*^α). In saurer Lösung kann sowohl der Seitenketten- wie auch der Imidazol-Stickstoff protoniert werden. Unter physiologischen Bedingungen (pH = 7,37- 7,43) liegt überwiegend der *N*^α-Stickstoff protoniert vor (p*K*_a = 9,4), da der *N*^π-Stickstoff durch seine Einbindung in das aromatische System des Heterozyklus stark an Basizität verliert (p*K*_a = 5,8).^{28,29} In wässriger Lösung liegen jedoch auch geringe Mengen an Dikation (2 %) und freier Base (1 %) nebeneinander vor.³⁰ In stark alkalischer Lösung kann das Monoanion (p*K*_a = 14) durch Deprotonierung des Imidazol-Stickstoffs generiert werden.

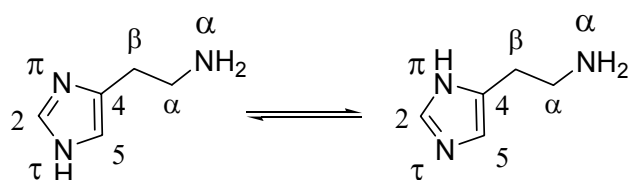


Abb. 1-1: *N*^π-*N*^α-Prototropie des Histamins

Aufgrund der zwei Bindungsmöglichkeiten für das Amidin-Proton lässt sich für den Imidazol-Ring eine *N*^π-*N*^α-Prototropie formulieren. Das Tautomerengleichgewicht liegt in wässriger Lösung sowohl für die Monokationform als auch für die freie Base weitestgehend (80 %) auf

der Seite des N^H -Tautomers. Kristallographische Untersuchungen der Histamin-Base zeigen eine Bevorzugung des N^H -Tautomers, als biologisch aktive Form des Histamins am H_1 - und H_2 -Rezeptor gilt jedoch das N^H -H-Tautomer.^{31,32} Umfangreiche quantenmechanische Untersuchungen von *Ramirez et al.* führten zu dem Ergebnis, dass die freie Histaminbase in wässriger Lösung vor allem in der g3-Anordnung die thermodynamisch günstigste Konformation aufweist. Die intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung zwischen einem Proton des N^H -Stickstoffs der Seitenkette und dem heterozyklischen N^H -Stickstoff erlaubt eine Stabilisierung dieser räumlichen Struktur. Abweichend davon wird für das N^H -Monokation die t3-Konformation postuliert. Die Positivierung des N^H -Stickstoffs erlaubt eine intensivere Wechselwirkung mit den Lösemittelmolekülen und führt in wässriger Lösung zu einer mehr oder weniger gestreckten Seitenkette.³³

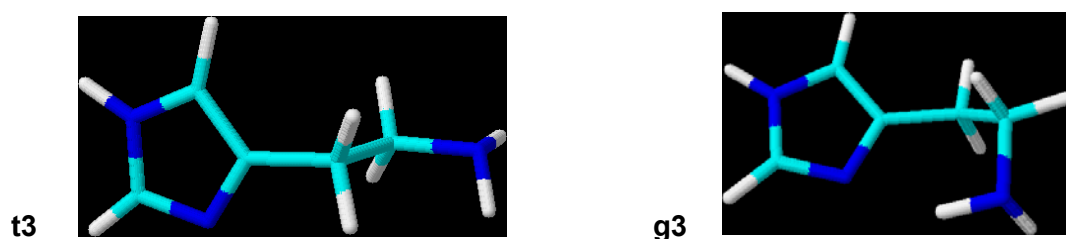


Abb. 1-2: weiß: Wasserstoff; cyan: Kohlenstoff; blau: Stickstoff

1.1.3 Vorkommen, Biosynthese und Abbau

Histamin ist im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet. Es findet sich in praktisch allen Geweben des Säugetierorganismus und spielt neben Serotonin, Prostaglandinen, Interleukinen und zahlreichen anderen Mediatoren eine wichtige Rolle in der Pathogenese von allergischen Reaktionen und Entzündungsprozessen. Histamin kann auch im Gift stechender oder beißender Insekten und Spinnentiere, als Nebenbestandteil komplexer Toxin- und Enzymgemische von Giftschlangen und Krustenechsen, in den Reizhaaren von Schmetterlingsraupen, im Hautsekret von Froschlurchen u.v.m. nachgewiesen werden.^{34,35} Erwähnenswert ist ferner das Auftreten von Histamin als Giftbestandteil in den Brennhaaren der Brennnessel (*Urtica dioica*) und diversen toxikologisch relevanten Laportea-Arten (z.B. *L. moroides*).³⁶

Die Biosynthese des Histamins erfolgt im menschlichen Organismus ausgehend von L-Histidin durch enzymatische Decarboxylierung unter Beteiligung der spezifischen Histidindecarboxylase sowie der unspezifischen Aromatischen-L-Aminosäure-Decarboxylase (DOPA-Decarboxylase) und des Coenzym Pyridoxal-5'-phosphat.³⁷ Histamin wird in hoher Konzentration in den Granula der Gewebemastzellen und den basophilen Granulozyten

gespeichert. Der Histamingehalt des Gewebes korreliert mit der Zahl der Mastzellen, deren Konzentration im Vergleich zu den Granulozyten etwa 20-mal höher ist. Des Weiteren ist Histamin in Thrombozyten, enterochromaffinen Zellen (ECZ), Endothelzellen und diversen Neuronen des ZNS nachweisbar. Da Histamin aufgrund seines polaren Charakters und fehlender Transportmechanismen nicht in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, muss neuronales Histamin lokal im Hypothalamus generiert werden. Besonders histaminreiches Gewebe findet man vor allem in der Lunge, Haut, Herz und dem Magen-Darm-Trakt. Es liegt in inaktivierter Form vor, gebunden an das saure Mukopolysaccharid Heparin über ein stark basisches Arginin-reiches Protein.

Eine Histaminliberation kann durch endogene wie auch exogene Stimuli provoziert werden. Als exogene Stimuli können mechanische Traumen, Verbrennungen und körperfremde Allergene dienen. Im Sinne einer allergischen Reaktion vom Soforttyp kommt es IgE-vermittelt zur Aktivierung einer zellulären Signaltransduktionskaskade, die eine Histaminfreisetzung durch Mastzelldegranulation und Ausschüttung zahlreicher anderer hochaktiver Entzündungsmediatoren (PAF, Leukotriene, chemotaktische Faktoren, Interleukine etc.) zur Folge hat. Auch Arzneistoffe und Toxine, wie z.B. Tubocurarin, Morphin, diverse Plasmaersatzmittel und Röntgenkontrastmittel sind in der Lage, anaphylaktoide Reaktionen durch Mobilisierung großer Histaminmengen auszulösen. In-vitro-Experimente zeigen, dass eine Histaminausschüttung auch durch elektrische Reizung oder depolarisierende Substanzen provoziert werden kann.³⁸

Histamin wird nach der Freisetzung schnell inaktiviert, wobei man zwei verschiedene Metabolisierungswege unterscheidet. Der bevorzugte Weg in neuronalem Gewebe liegt in der Methylierung des *N*-Stickstoffs durch die hochselektive Histamin-Methyltransferase (HMT). Als Co-Faktor für diese Reaktion dient S-Adenosyl-L-methionin. Anschließend wird die Aminoethyl-Seitenkette mittels Diaminoxidase oder Monoaminoxidase B (MAO B) oxidativ desaminiert und abschließend, Xanthinoxidase-vermittelt, zur 1-Methylimidazol-4-essigsäure oxidiert.

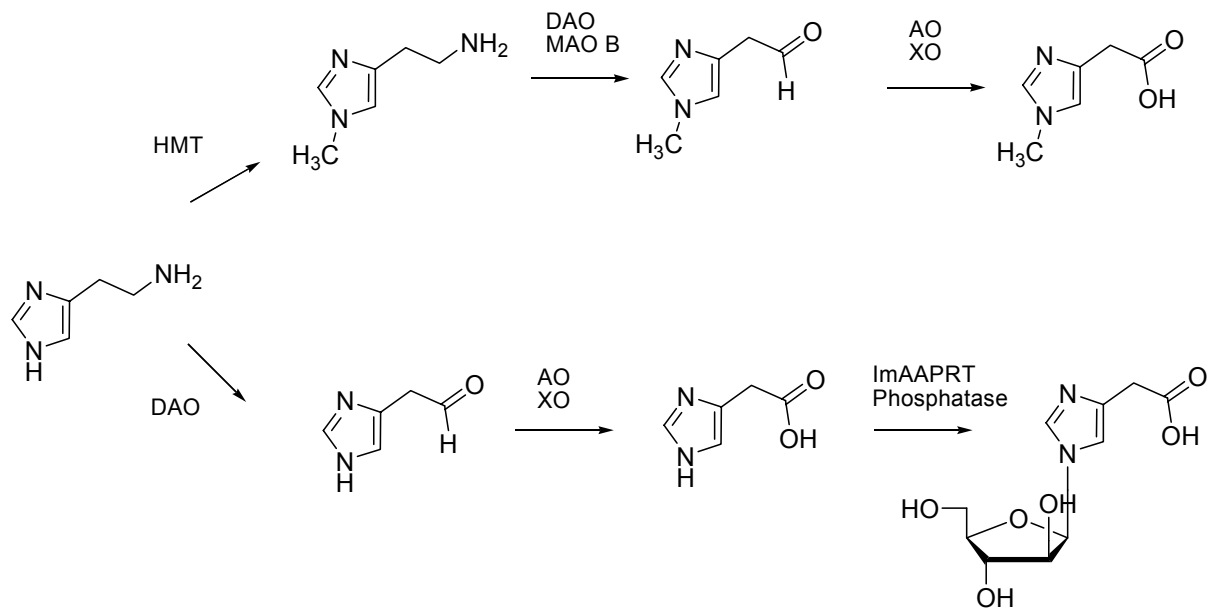


Abb. 1-3: Metabolisierung von Histamin

HMT: Histamin-*N*^f-Methyltransferase; DAO: Diaminoxidase; MAO B: Monoaminoxidase B; AO: Aldehydoxidase; XO: Xanthinoxidase; ImAAPRT: Imidazolessigsäurephosphoribosyl-transferase

Ein Histamin-Reuptake histaminerger Neurone in Analogie zu anderen Neurotransmittern konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Jedoch kann freigesetztes Histamin in dopaminerge, serotonerge und noradrenerge Neurone aufgenommen werden.³⁹ Peripher wird Histamin hauptsächlich über die primäre Oxidation der Seitenkette zum 1*H*-Imidazol-4-acetaldehyd inaktiviert. Es folgt die Oxidation zur Carbonsäure mittels Xanthinoxidase und Kopplung mit Ribose zur (1-Ribosyl-1*H*-imidazol-4-yl)essigsäure durch die Imidazolyl-essigsäurephosphoribosyltransferase⁴¹ und eine Phosphatase. Der Metabolit wird renal eliminiert.^{37,40,8}

Eine physiologische Hemmung der neuronalen Histamin-Freisetzung erfolgt durch Stimulation präsynaptischer H₃-Autorezeptoren (negativer Feed-back), sowie präsynaptischer M₁- und α₂-Heterorezeptoren. Auf pharmakologischem Wege kann eine Synthesehemmung durch Histidin-Decarboxylaseinhibitoren, wie z. B. Tritoqualin oder α-Fluormethylhistidin erreicht werden.

1.1.4 Signaltransduktion histaminerger Rezeptoren

Biogene Amine, Peptide, Steroidhormone u.a. vermitteln ihre physiologische Wirkung über eine Vielzahl verschiedener Rezeptortypen, die wiederum in zahlreiche Subpopulationen unterteilt werden können. Diese Rezeptoren stellen interessante Targets für die Entwicklung experimentell, aber natürlich auch therapeutisch genutzter Wirkstoffe dar. **Abb.1-4** zeigt die wichtigsten proteinergeren Zielstrukturen für die aktuelle Wirkstoffentwicklung.⁴²

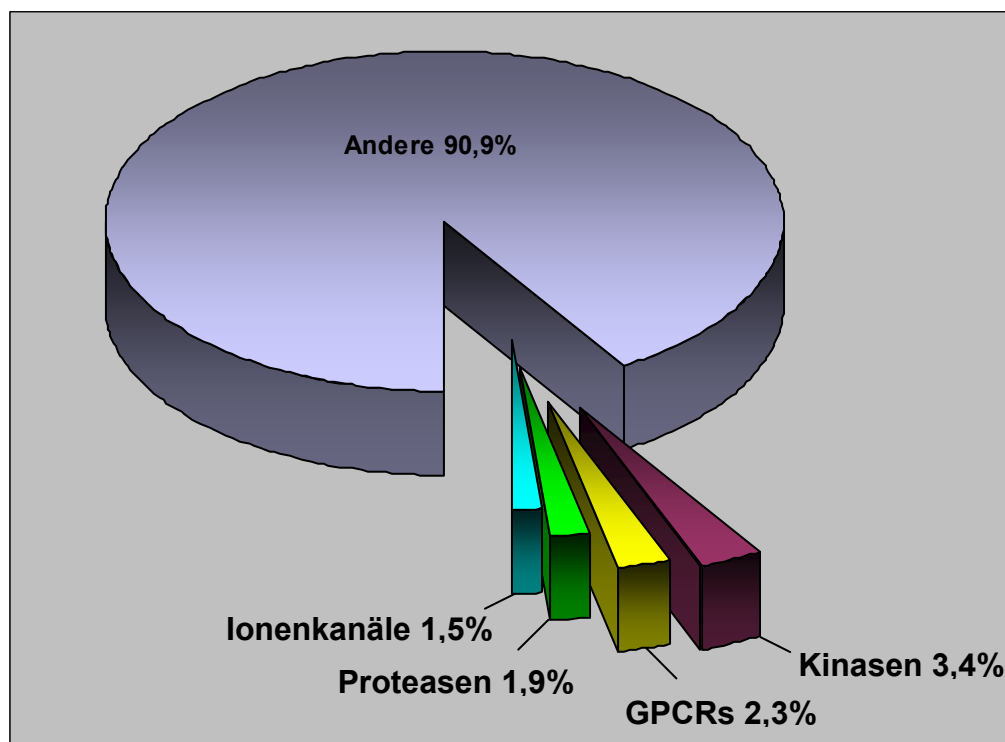


Abb. 1-4

Sämtliche Histaminrezeptor-Subtypen gehören zur großen Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Sequenzanalysen am humanen Genom führten zu der vorsichtigen Schätzung, dass der Mensch bis zu 1000 verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren besitzen dürfte.⁴³ Im inaktiven Zustand stellen G-Proteine Heterotrimere aus je einer α -, β - und γ - Untereinheit dar, von denen zahlreiche Isoformen existieren. In Abhängigkeit von ihrer α -Untereinheit werden G-Proteine in die Subfamilien G_s , $G_{i/o}$ und $G_{q/11}$ (G_{12}) eingeteilt, die sich in ihrer Signaltransduktionskaskade unterscheiden. G_s -gekoppelte Rezeptoren stimulieren die Adenylylcyclase und erhöhen damit die intrazelluläre cAMP-Konzentration. Eine Aktivierung von $G_{i/o}$ -gekoppelten Rezeptoren inhibiert die Adenylylcyclase, reduziert die Offenwahrscheinlichkeit für Calcium-Kanäle und öffnet Kaliumkanäle.

Der Histamin- H_1 -Rezeptor gehört zur Gruppe der $G_{q/11}$ -gekoppelten Rezeptoren, die ihre Wirkung über eine Interaktion mit einer Phospholipase C entfalten. Nach Interaktion eines

Diacylglycerol aktiviert die Proteinkinase C (PKC), eine Ca^{2+} -abhängige Serin-Threonin-Proteinkinase, die an der Regulation von Ionenkanälen und bei der Transkription diverser Gene beteiligt ist. Es gibt Hinweise, dass eine DAG-/ Ca^{2+} -abhängige Isoform PKC α über einen negativen Rückkopplungsmechanismus die Zahl der Histamin-Rezeptoren reguliert. PKC-vermittelt kommt es zusätzlich zu einer Stimulation der Zellproliferation in den Atemwegen, der glatten Gefäßmuskulatur, den T-Lymphozyten und histaminergen Neuronen des Thalamus.⁴⁵ Erst in den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die $\text{G}_{q/11}$ -Signaltransduktion nicht auf den klassischen Phospholipase C/Diacylglycerol-Weg beschränkt ist. Es sind zahlreiche weitere Wechselwirkungen mit anderen intrazellulären Regulationsmechanismen bekannt geworden.

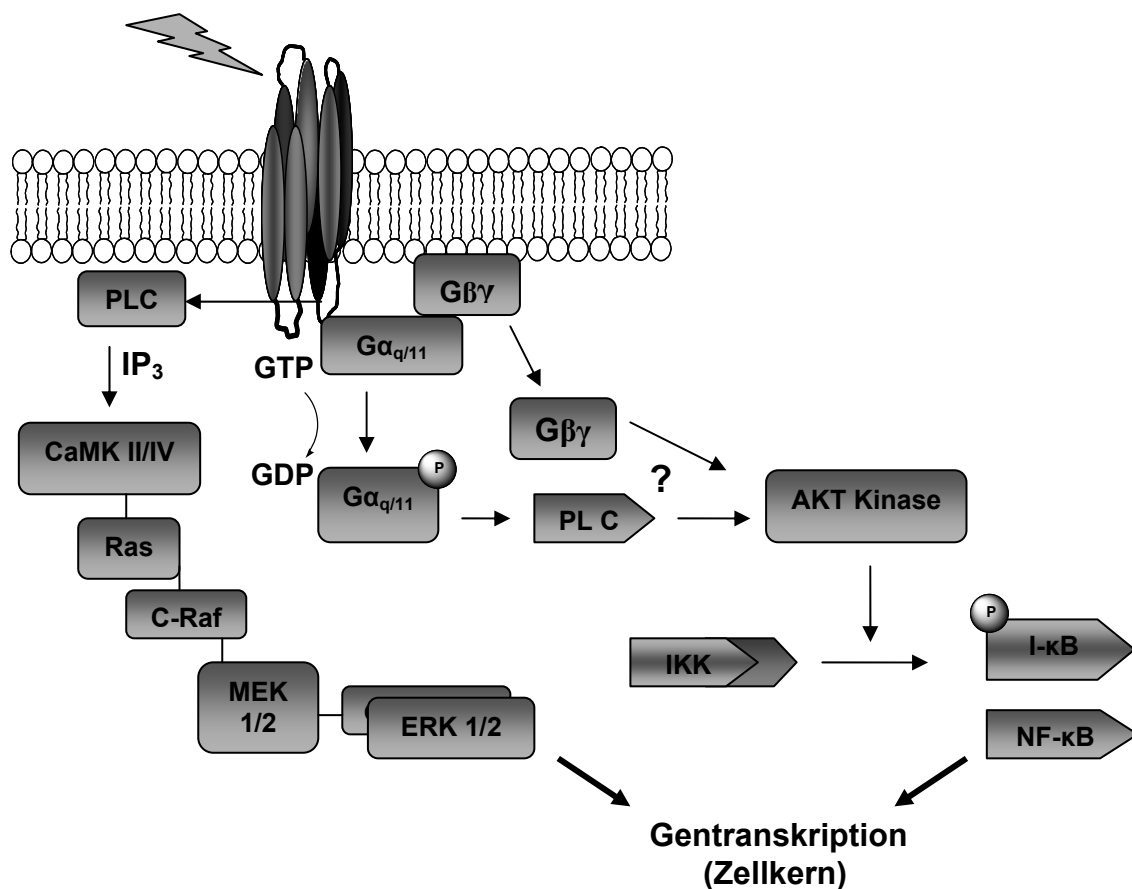


Abb. 1-6

So koppeln G-Proteine beispielsweise mit einigen Kinase-Kaskaden (siehe **Abb.1-6**), wie den mitogen-activated protein kinases (MAPK) ERK 1 und ERK 2, p38, stress-activated protein kinase und c-Jun-Kinase.⁴⁶ Bakker et al. konnte erstmals nachweisen, dass sowohl $\text{G}\alpha$ wie auch $\text{G}\beta\gamma$ - Untereinheiten des Histamin- H_1 -Rezeptors einen direkten Einfluss auf die Agonisten-vermittelte und konstitutive Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nuclear Factor-

κ B (NF κ B) haben. NF κ B ist ein dimerer ubiquitär verbreiteter Transkriptionsfaktor, der u.a. bei der Pathogenese von Entzündungsreaktionen eine entscheidende Rolle spielt. Zielgene, die durch NF κ B reguliert werden, kodieren für diverse Cytokine, Adhäsionsmoleküle, Wachstumsfaktoren und steuern Lymphozytenaktivierung und antiapoptotische Prozesse.⁴⁷ Experimente von *Matsubara et al.* mit epidermalen Keratinozyten bestätigten diese Ergebnisse. Histamin-H₁-Rezeptorantagonisten, wie Olopatadin, Fexofenadin, Cetirizin u.a. waren in der Lage, die histamininduzierte Produktion proinflammatorischer Cytokine der ERK und NF- κ B-Kaskaden zu unterbinden.⁴⁸

1.2 Die Histamin-Rezeptoren und ihre wichtigsten Liganden – aktueller Stand

Aufgrund neuerer pharmakologischer und molekularbiologischer Untersuchungen werden die Histamin-Rezeptoren heute in vier Familien eingeteilt. Bei allen bis heute bekannten Histamin-Rezeptoren handelt es sich um G-Protein (Guaninnucleotid-bindendes Protein) gekoppelte Rezeptoren mit 7 transmembranären Domänen. **Tabelle 1-1** gibt einen kurzen Überblick über die Charakteristika der vier verschiedenen humanen Histamin-Rezeptoren.

Nomenklatur	Vorkommen	Effektor		Struktur	
H ₁	GI-Trakt, Lunge, Haut, ZNS, glatte Muskulatur	G _{q/11}	IP ₃ /DAG↑	7 TM	487 AS
H ₂	Magen, Uterus, Herz, glatte Gefäßmuskulatur	G _s	cAMP ↑	7 TM	359 AS
H ₃	ZNS, periphere Nerven, Endothel	G _{i/o}	cAMP ↓	7 TM	445 AS
H ₄	Eosinophile, Basophile, Mastzellen	G _{i/o}	cAMP ↓	7 TM	390 AS

Tab. 1-1: Klassifizierung der Histamin-Rezeptoren (Übersicht)

TM – transmembranäre Domänen
AS – Aminosäuren

Im Hinblick auf pharmakologische Experimente an Organsegmenten tierischen Ursprungs sind Aussagen zu Speziesunterschieden bei den entsprechenden Rezeptorsubtypen von großem Wert. **Abb. 1-7** zeigt die von *Liu et al.* zusammengestellten Speziesunterschiede der Aminosäuresequenz innerhalb der vier Histamin-Rezeptoren.⁵⁰ Offensichtlich weist die Wirkung des Histamins eine hohe Speziesabhängigkeit auf, so dass Ergebnisse von organpharmakologischen Experimenten an isolierten Nager- und Nichtnagerorganen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können.

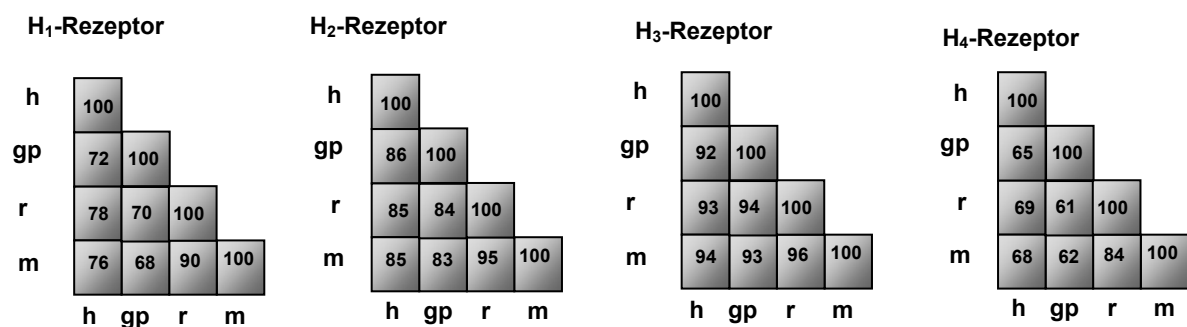


Abb. 1-7: Übereinstimmungen der Aminosäuresequenzen von Histamin-Rezeptoren verschiedener Spezies in %

Die verschiedenen Histamin-Rezeptor-Subtypen weisen Sequenzhomologien nicht nur untereinander, sondern auch mit anderen aminergen Rezeptoren auf. So ist der H_1 -Rezeptor phylogenetisch näher mit den muskarinergen Rezeptoren verwandt als mit dem H_2 -Rezeptor. Einen guten Einblick in die phylogenetischen Verwandtschaftsverhältnisse aminergen Rezeptoren bietet die Übersichtsarbeit von *Saitou et al.*⁴⁹ Rückschlüsse auf Verwandtschaftsverhältnisse und evolutionäre Wurzeln von Rezeptoren können aus dem Vergleich der codierenden Basensequenzen bzw. der Aminosäuresequenzen gewonnen werden. Wie aus **Abb. 1-8** ersichtlich, haben sich die Histamin- H_1 - und H_2 -Rezeptoren in der evolutionären Rezeptorentwicklung sehr früh voneinander getrennt. Sequenzhomologien findet man zwischen den H_1 - und H_3 -Rezeptoren und muskarinergen Rezeptoren, wobei der H_2 -Rezeptor deutlich mehr Übereinstimmungen mit Rezeptoren aus der dopaminergen D_2 -Gruppe aufweist.

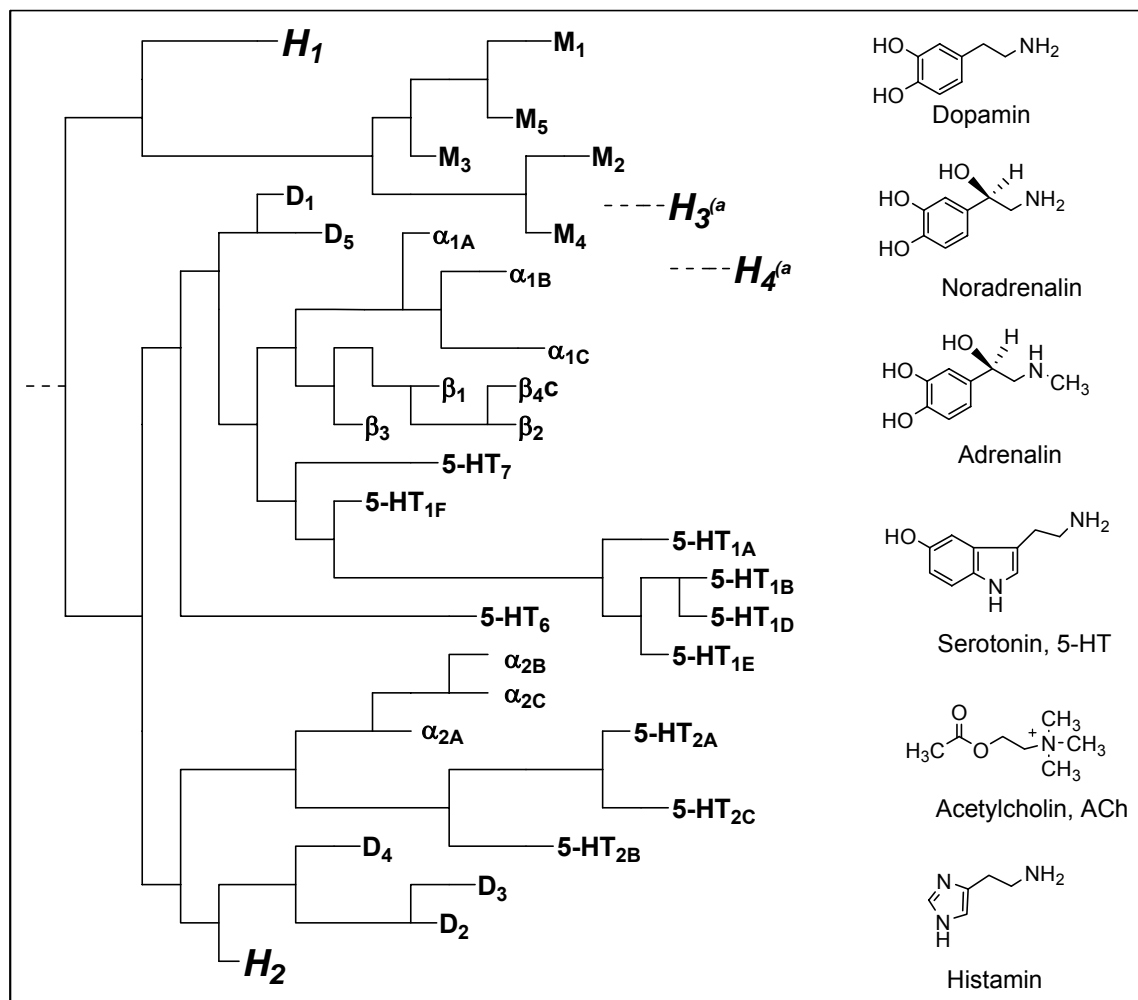


Abb.1-8: Phylogenetische Abstammungsverhältnisse G-Protein-gekoppelter Rezeptoren;

^(a) keine genauen Angaben in der Literatur verfügbar

1.2.1 Der H₁-Rezeptor

Die genaue dreidimensionale Struktur der Histamin-Rezeptoren, die die Synthese selektiver Verbindungen vereinfachen würde, ist bisher noch unbekannt. Bislang konnte noch kein membrangebundener Neurotransmitterrezeptor kristallisiert werden, um seine Struktur per Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen. Diese Probleme resultieren aus der Tatsache, dass G-Protein-gekoppelte Rezeptoren in die Lipid-Doppelmembran eingelagert sind. Diese Wechselwirkung mit der Membran ermöglicht dem Rezeptorprotein die korrekte Positionierung seiner sieben transmembranären Domänen. Erste Versuche den Histamin-H₁-Rezeptor-Komplex aus Ratten- und Meerschweinchenhirn zu isolieren reichen bis zum Beginn der 80er Jahre zurück. Leider konnte das Rezeptorprotein nicht in ausreichender Reinheit für eine genauere Charakterisierung gewonnen werden. Der Durchbruch gelang 1991 mit der Sequenzaufklärung des H₁-Rezeptor-Gens. Die Arbeitsgruppe um *Yamashita* klonierte das Rezeptorgen aus bovinem Nebennierenmark in *Xenopus*-Oozyten.⁵¹ Das bovine H₁-Rezeptorgen codiert für ein Protein aus 491 Aminosäuren mit einer Molekularmasse von 56 kDa. Wenig später konnten durch Klonierungsexperimente auch die Primärstrukturen von Histamin-H₁-Rezeptoren der Ratte, des Meerschweinchens, der Maus und schließlich des Menschen ermittelt werden.^{52,53,54,55,56,57}

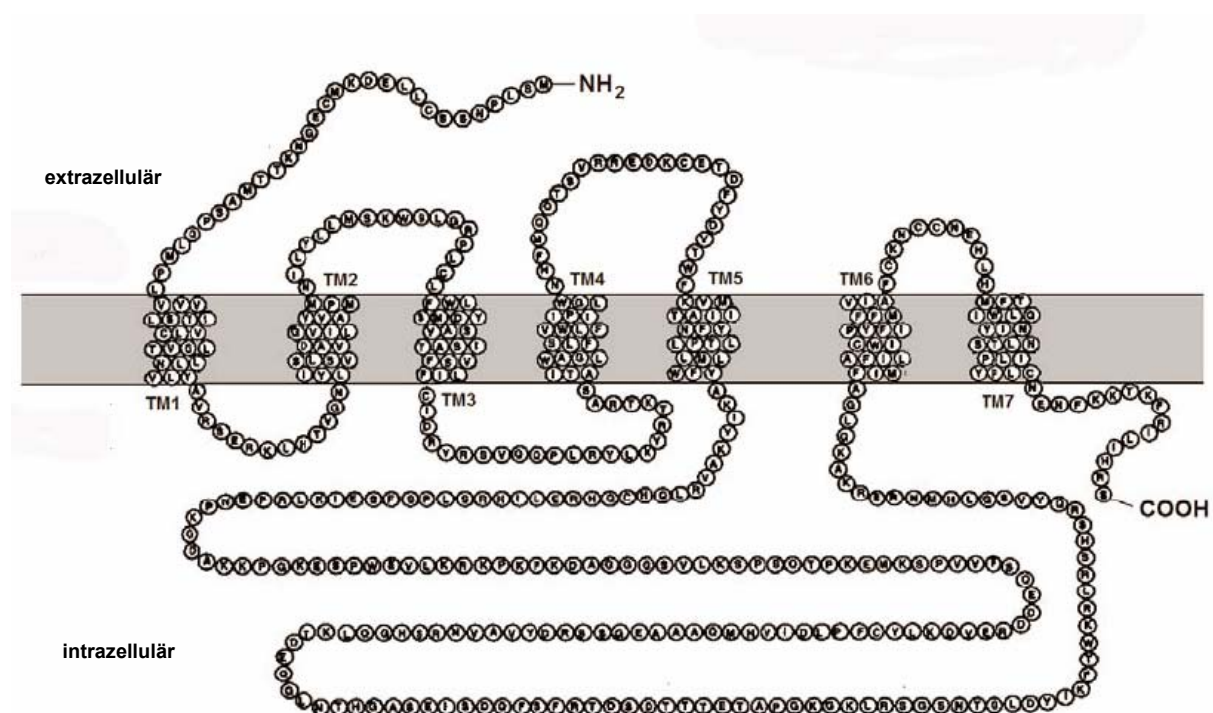


Abb. 1-9: „snake-plot“ des humanen Histamin-H₁-Rezeptors

Heute weiß man, dass die klonierten Gene für heptahelikale Proteine aus 486 (Ratte), 488 (Meerschweinchen), 489 (Maus) und 487 (Mensch) Aminosäuren kodieren, wobei die höchste Sequenzhomologie zwischen den Spezies innerhalb der transmembranären Domänen besteht. Deutliche Unterschiede existieren in der mutmaßlichen Bindungsstelle für G-Proteine, die man im Bereich der dritten intrazellulären Schleife vermutet, und im extrazellulär gelegenen N-Terminus.

1.2.1.1 Liganden am Histamin-H₁-Rezeptor

Bei Betahistin (Aequamen[®], Melopat[®], Betavert[®]) handelt es sich um den einzigen therapeutisch genutzten H₁-Rezeptoragonisten.⁵⁸ Seine Aktivität beträgt nur etwa 10 % im Vergleich zu Histamin und er weist zusätzlich eine schwache H₂-agonistische sowie eine H₃-antagonistische Wirkkomponente auf. Indikationen für Betahistin sind vor allem Funktionsstörungen des Vestibularapparates, *Menière*-Syndrom und Hörsturz. Der Wirkstoff soll die Durchblutung im Bereich der vertebrobasilären Strombahn und im Innenohr fördern. Das Nebenwirkungsspektrum ergibt sich aus den pharmakologischen Zielstrukturen und erstreckt sich von Übelkeit und Magenproblemen (H₂-Rezeptor vermittelt) bis zu Urtikaria und Bronchospasmen (H₁-Rezeptor vermittelt). Die Anwendung ist aufgrund der Nebenwirkungen limitiert und ein Nutzenbeleg für die genannten Indikationen fehlt.⁵⁹

Histamin-H₁-Rezeptoragonisten dürften bestenfalls zur Diagnosestellung und bei Belastungsprüfungen in der Pneumologie Verwendung finden. Eine systemische Anwendung dieser Verbindungen würde zu massiver Blutdrucksenkung und Plasmaextravasation sowie GI-Spasmen führen. Die Entwicklung von H₁-Agonisten mit selektiver Wirkung in der Lunge und ohne systemische Nebenwirkungen wäre für diesen Zweck wünschenswert. Bestrebungen, H₁-Rezeptoragonisten aufgrund ihres Effektes auf zentrale H₁-Rezeptoren als Weckamine einzusetzen, sind im Hinblick auf die zentralen Nebenwirkungen, wie z.B. Auslösung von Kopfschmerzen, kaum realisierbar. Alle weiteren derzeit verfügbaren Histamin-H₁-Rezeptoragonisten dienen ausschließlich als pharmakologische Werkzeuge in der Grundlagenforschung. Kurze Zeit nach der Entdeckung des Histamin-Rezeptors wurden Anstrengungen unternommen, selektive und potente Histamin-H₁-Agonisten zu entwickeln. Strategien, den Imidazol-Ring durch diverse Heterozyklen zu ersetzen, führten zur Entdeckung des 2-(Pyridin-2-yl)ethanamin (2-PEA) und 2-(Thiazol-2-yl)ethanamin (2-TEA). Beide Verbindungen weisen jedoch nur moderate Aktivität und Selektivität am H₁-Rezeptor auf. Gemeinsam haben sie ein basisches Zentrum in Nachbarschaft zur Ethanamin-Seitenkette, das als essentielles Strukturmerkmal von H₁-agonistischen Wirkstoffen angesehen werden kann.

Ein erster Fortschritt in der Entwicklung selektiver Histamin- H_1 -Rezeptoragonisten war die Synthese von 2-Methylhistamin, das jedoch trotz hoher Selektivität nur geringe Wirkstärke aufwies. Die Strategie, Substituenten in Position 2 des Imidazolringes des Histamins einzuführen, führte schließlich zu den 2-Phenylhistaminen.⁶⁰ Unter diesen Verbindungen fanden sich erstmals Substanzen, die bei hoher Selektivität für den H_1 -Rezeptor gleiche oder sogar höhere Aktivität als der natürliche Ligand Histamin aufwiesen. Vor allem die in *meta*-Stellung des Phenylringes mit elektronenziehenden Gruppen substituierten Derivate, wie z. B. das 2-(3-Bromphenyl)histamin oder das 2-(3-Trifluormethylphenyl)histamin zeigten äquipotente bzw. leicht erhöhte agonistische Aktivität im Vergleich zu Histamin.^{61,62} Durch Arbeiten von *Kramer* konnte gezeigt werden, dass die N^{α} -Methylierung dieser Verbindungen zum Teil mit einem weiteren Aktivitätszuwachs verbunden ist.⁶³

Die bislang potentesten H_1 -Rezeptoragonisten stammen aus der Gruppe der Histaprodifen. Histaprodifen (**Abb. 1-10**) zeigt eine mit Histamin vergleichbare Aktivität, die durch Substitution in N^{α} -Position drastisch gesteigert werden konnte.⁶³ Die N^{α} -Methylierung des Histaprodifens führt zu einer dreifachen Erhöhung der relativen Potenz im Vergleich zu Histamin, die Einführung eines Imidazolylethyl-Substituenten gar zu einer etwa 36-fachen Wirksteigerung.^{65,100}

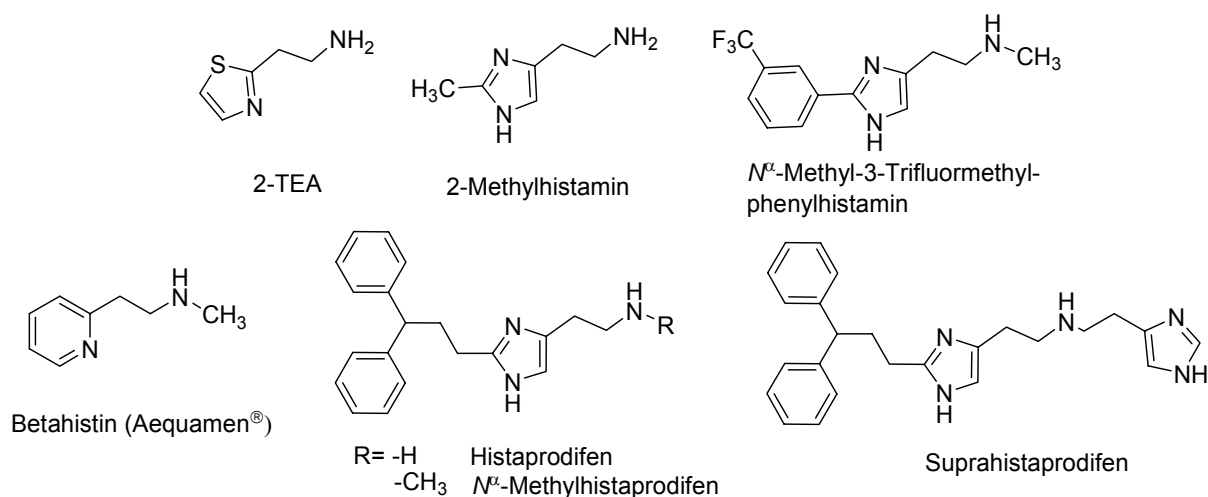


Abb. 1-10: Agonisten am Histamin- H_1 -Rezeptor

In den letzten Jahrzehnten wurden unzählige Histamin- H_1 -Rezeptorantagonisten entwickelt, von denen viele Einzug in die Therapie gefunden haben. Indikationsgebiete für H_1 -Antagonisten sind vor allem Erkrankungen des allergischen Formenkreises, wie z.B. Heuschnupfen, Urtikaria, Nahrungsallergie, und in Kombination mit Histamin- H_2 -Antagonisten die Prämedikation vor Verabreichung von Histamin-liberierenden Arzneimitteln. Bei einer Vergiftung durch scombrotische Fische, die einer oralen Histamin-Intoxikation entspricht, kann ebenfalls eine Kombination aus H_1 - und H_2 -Antagonisten verabreicht werden.^{66,67,68} Die H_1 -Blocker der 1. Generation zeichnen sich durch hohe Lipophilie und ZNS-Gängigkeit aus. Durch antagonistische Aktivität an zentralen Histamin Rezeptoren kommt es zu mäßiger bis starker Sedierung und deutlich antiemetischen Effekten. Der hohe Erprobungsgrad und die gute Verträglichkeit klassischer Antihistaminika machen diese Wirkstoffe zu Mitteln der Wahl bei leichten Schlafstörungen und Erbrechen, vor allem bei Kindern und auch Schwangeren (Hyperemesis gravidarum). Trotz der guten Verträglichkeit ist bei Überdosierungen mit schweren Intoxikationen zu rechnen, deren anticholinerges Erscheinungsbild intensiv-medizinische Überwachung nötig macht.⁶⁹ Antihistaminika der 1. Generation werden „chemotaxonomisch“ in Verbindungen vom „Ethylendiamin-Typ“, „Colamin-Typ“, „Propylamin-Typ“ und „Propenamin bzw. Butenamin-Typ“ eingeteilt. Gemeinsam haben diese Verbindungen eine stark basische Amin-Funktion, die im physiologischen Milieu nahezu vollständig protoniert ist, und lipophile Strukturelemente in Form von Aryl-, Arylmethyl- und Heteroarylgruppen.^{8,70}

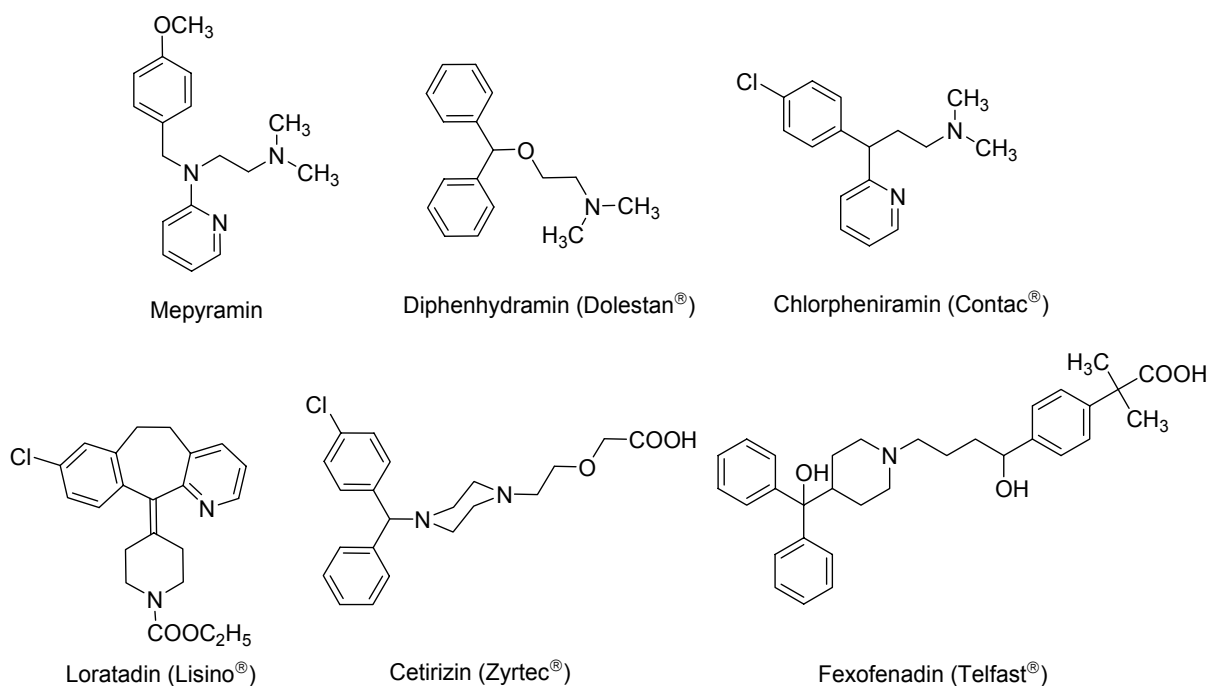


Abb. 1-11: Klassische und moderne Antagonisten am Histamin- H_1 -Rezeptor

Moderne Antihistaminika, wie z.B. Loratadin und Fexofenadin, überwinden nicht die Blut-Hirn-Schranke. Ihre Wirkung bleibt auf die Peripherie beschränkt und die häufig als störend empfundene Sedierung ist nicht zu erwarten. Strukturell sind die Antihistaminika der 2. und 3. Generation recht heterogen und weisen als Gemeinsamkeit polare funktionelle Gruppen auf, aus denen die schlechte ZNS-Gängigkeit resultiert.⁷¹ Bei Loratadin (**Abb. 1-11**) handelt es sich um ein Prodrug.

1.2.2 Der H₂-Rezeptor

Der Histamin-H₂-Rezeptor⁷² unterscheidet sich vom H₁-Rezeptor durch eine deutlich kürzere dritte intrazelluläre Schleife und einen längeren Carboxyterminus. Die H₂-Rezeptoren von Mensch, Meerschweinchen und Kaninchen bestehen aus 359, die der Ratte aus 358 Aminosäuren.⁷³

1.2.2.1 Liganden am Histamin- H₂-Rezeptor

Der positiv chronotrope und inotrope Effekt der Histamin-H₂-Agonisten führte zu der Überlegung, diese Verbindungen in die Therapie der Herzinsuffizienz einzuführen.^{74,75}

Die klinische Wirksamkeit der Modellverbindung Impromidin konnte an Patienten mit katecholaminrefraktärer Myokardinsuffizienz nachgewiesen werden. Das ungünstige Nebenwirkungsprofil dieser Substanzklasse, wie z.B. übermäßige Magensäureproduktion und Auslösung von Arrhythmien, macht deren Anwendung jedoch problematisch. Histamin-H₂-Agonisten spielen bislang nur als pharmakologische Experimentalsubstanzen eine Rolle.^{76,77,78}

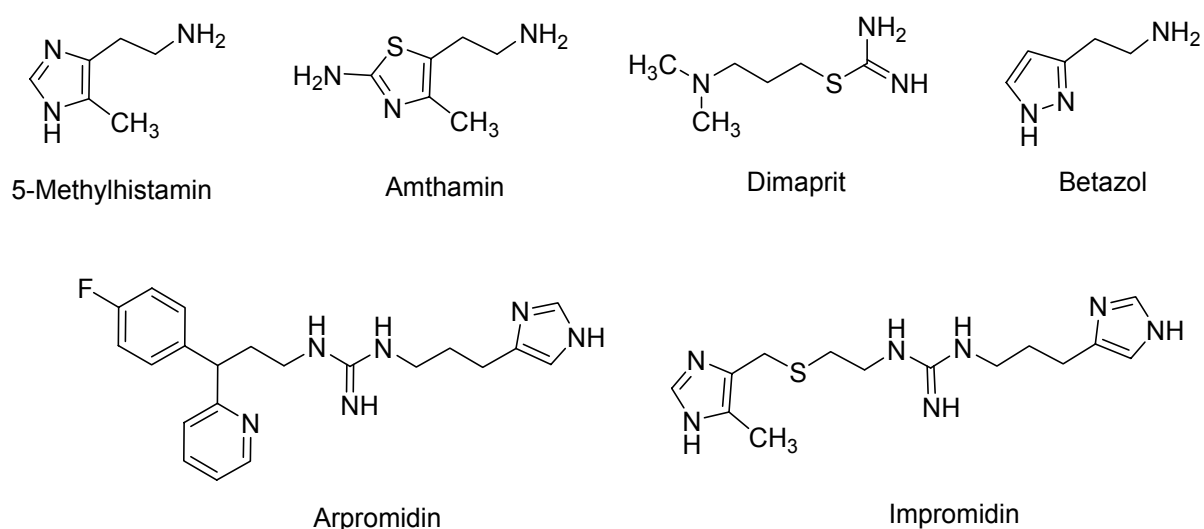


Abb. 1-12: Beispiele für Agonisten am Histamin-H₂-Rezeptor

Wichtige Verbindungen dieser Wirkstoffklasse sind 5-Methylhistamin und Amthamin, die jedoch in ihrer Aktivität von den überaus potenten Imidazolypropylguanidinen, wie Impromidin und Arpromidin übertroffen werden.⁷⁹

Die H₂-Agonisten vom Arpromidin-Typ weisen aufgrund ihrer Guanidin-Struktur eine hohe Basizität auf. In neuerer Zeit wurden Anstrengungen unternommen, Analogverbindungen mit verminderter Basizität herzustellen. Dies führte zur Entwicklung der Acylguanidine, die in direkter Nachbarschaft zum Guanidin-System eine Carbonyl-Funktion besitzen. Aus dieser geringfügigen strukturellen Modifikation resultieren potente H₂-Agonisten mit deutlich reduzierter Basizität. Interessanterweise zeigen einige Verbindungen aus dieser Klasse eine (partial-) agonistische Aktivität am Histamin-H₄-Rezeptor.^{80,209}

Während Histamin-H₂-Rezeptoragonisten bislang keinen Einzug in die Therapie gefunden haben, stellen die H₂-Antagonisten eine wichtige Arzneistoffgruppe dar. Die unter anderem H₂-vermittelte Säureproduktion in den Belegzellen des Magens kann effektiv durch H₂-Antihistaminika, wie z.B. Famotidin oder Roxatidin, unterdrückt werden. Zum Einsatz kommen diese Arzneistoffe folglich bei übermäßiger Säureproduktion des Magens sowie zur Begleitbehandlung peptischer Ulzera.⁸¹

Ein strukturelles Charakteristikum zahlreicher Verbindungen dieser Wirkstoffklasse ist der Ersatz der Guanidin-Partialstruktur durch ein Cyanoguanidin, Nitroethendiamin, Sulfamoylamin, durch Thioharnstoff oder zyklische Analoge. Diese Gruppen können nun keine Wechselwirkung mehr mit dem Asp⁹⁸ der dritten transmembranären Domäne des H₂-Rezeptors eingehen. Diese elektrostatische Interaktion ist jedoch für die Rezeptoraktivierung unerlässlich.^{82,83}

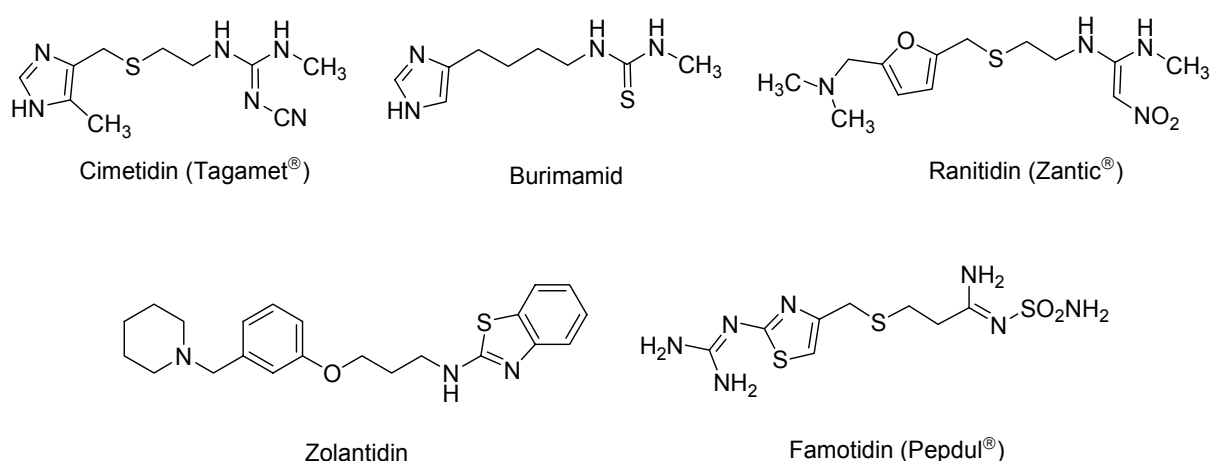


Abb. 1-13: Antagonisten am Histamin-H₂-Rezeptor

1.2.3 Der H₃-Rezeptor

Das H₃-Rezeptorprotein zeigt wenig Ähnlichkeit mit anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Die Sequenzübereinstimmung zwischen dem H₃-Rezeptor und den H₁- und H₂-Rezeptoren beträgt nur 22 % beziehungsweise 20 %. Lediglich die Sequenzhomologie zum H₄-Rezeptor innerhalb der transmembranären Domänen ist mit ca. 58 % verhältnismäßig hoch. Mittlerweile kennt man mindestens 20 H₃-Rezeptorsubtypen, von denen jedoch nicht alle funktionell aktiv sind.

Die Subtypen (Isoformen) resultieren aus einer Vielzahl von Splicevarianten des H₃-Rezeptorgens und differieren in vier Regionen des Rezeptorproteins, wobei man zwei extrazelluläre und zwei intrazelluläre Bereiche unterscheiden kann. Das Vorkommen von H₃-Rezeptorisoformen ist nicht auf den Menschen beschränkt, sondern findet sich auch bei Mäusen, Ratten und Meerschweinchen. Isoformen mit Variationen in der dritten intrazellulären Schleife zeigen differenzierte pharmakologische Eigenschaften, wie z.B. Unterschiede in konstitutiver Aktivität oder Potenz von Standardagonisten, was mit der Einbindung dieser Rezeptordomäne in die G-Protein-Bindung zusammenhängen dürfte.^{84,85,86}

Des Weiteren gibt es deutliche Hinweise auf einen genetischen Polymorphismus von H₃-Rezeptoren beim Menschen. Welchen (patho)physiologischen Stellenwert dieser Polymorphismus hat, ist noch nicht geklärt. Möglicherweise könnte die Ausbildung des *Shy-Drager*-Syndroms durch einen H₃-Polymorphismus (Austausch eines Alanins durch Valin an AS 280) erklärt werden. Beim *Shy-Drager*-Syndrom imponieren orthostatische Dysregulationen, die auf einer gestörten Freisetzung von Noradrenalin beruhen.^{87,88}

1.2.3.1 Liganden am Histamin- H₃-Rezeptor

Sämtliche Agonisten am H₃-Rezeptor sind kleine, wenig komplexe Verbindungen mit einer Imidazol-Partialstruktur. Die Wirkstoffe dienen ausschließlich als pharmakologische Tools und haben bislang keine therapeutische Bedeutung. Der Standardagonist (*R*)-(-)- α -Methylhistamin weist eine etwa 120-fach höhere Wirkung auf als sein optischer Antipode (*S*)-(+)- α -Methylhistamin.⁸⁹

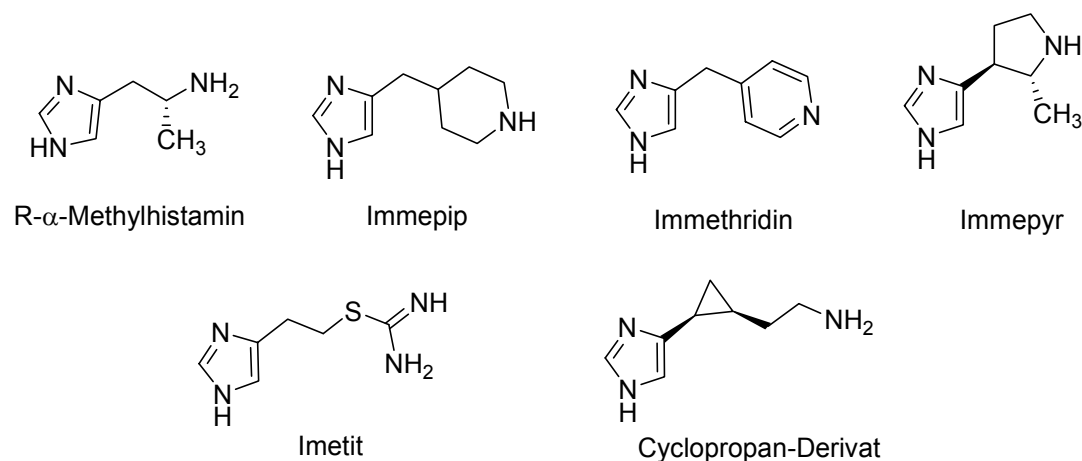


Abb. 1-14: Agonisten am Histamin-H₃-Rezeptor

Die große Familie der Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten bietet eine erstaunliche strukturelle Heterogenität. Neben den klassischen Imidazol-Abkömmlingen, wie Thioperamid und den Verbindungen der Proxyfan-Reihe stehen zunehmend einfach strukturierte Piperidin- und Pyrrolidin-Derivate im Mittelpunkt der medizinisch-chemischen Forschung.⁹⁰

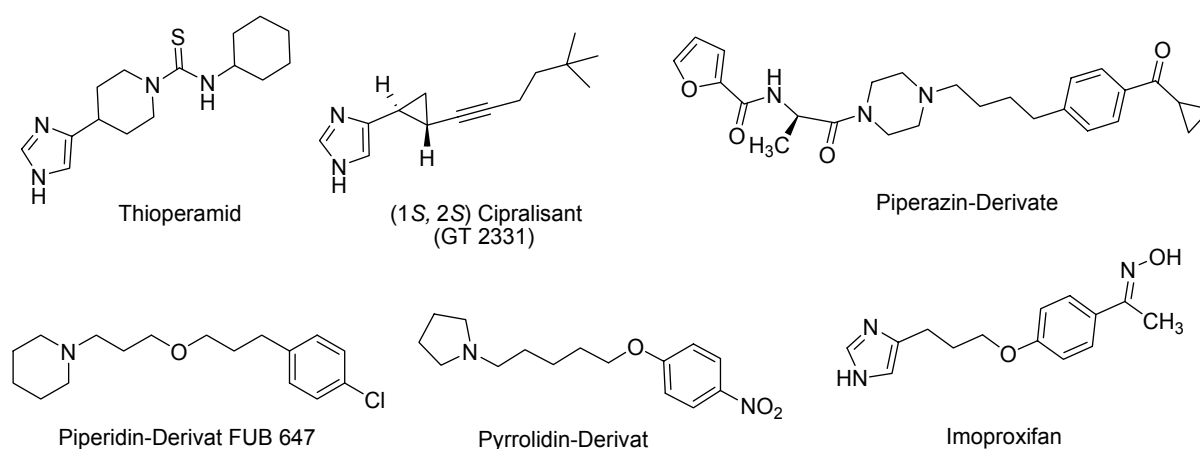
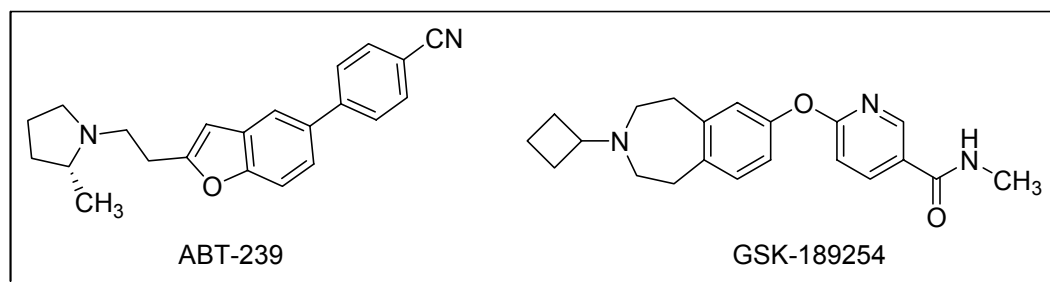


Abb. 1-15: Strukturelle Vielfalt von Histamin-H₃-Antagonisten bzw. inversen Agonisten

In neuester Zeit stellte sich heraus, dass die Leitverbindungen aus dieser Gruppe in ihrer antagonistischen Aktivität starke Speziesunterschiede aufweisen. So zeigt Thioperamid hohe Affinität am H₃-Rezeptor der Ratte, jedoch nur moderate Affinität am humanen H₃-Rezeptor (rH₃R K_i = 4 nM vs hH₃R K_i = 63 nM); ähnlich verhält es sich mit Ciproxifan (rH₃R K_i = 0,5 nM vs hH₃R K_i = 63 nM). Aktuelle Untersuchungen zeigen zudem, dass die bislang angenommene Spezifität für den H₃ Rezeptor bei einigen Verbindungen nicht zutrifft. So zeigt Thioperamid am Histamin-H₄-Rezeptor hohe invers agonistische Aktivität (hH₄R K_i = 50 nM).

Als klinische Indikationen für H₃-Antagonisten werden zur Zeit COPD, Asthma, Morbus Alzheimer, allergische Rhinitis, Narkolepsie, ADHD und Essstörungen (Fettleibigkeit) gehandelt. Die industrielle Wirkstoffforschung entwickelte in den letzten Jahren zahlreiche viel versprechende Wirkstoffe, von denen sich bereits mehrere in Phase I der Zulassung befinden, beispielsweise die von Abott Laboratories entwickelte Substanz **ABT-239** für die Behandlung kognitiver Störungen sowie die Verbindung **GSK-189254** von Glaxo-SmithKline mit der klinischen Indikation Altersdemenz.⁹¹



1.2.4 Der H₄-Rezeptor

Nachdem in den Jahren 2000 und 2001 der Histamin-H₄-Rezeptor identifiziert und charakterisiert werden konnte, ist das Wissen um diesen neuesten Histamin-Rezeptor stetig gewachsen. So konnte der Rezeptor bereits von zahlreichen Spezies, wie z.B. der Maus, der Ratte, dem Meerschweinchen, dem Schwein und auch dem Menschen geklont werden. Interessanterweise weist der H₄-Rezeptor die geringste Spezies-Sequenzhomologie innerhalb der Histaminfamilie auf (siehe auch **Abb. 1-7**). Die Homologie zu den H₁- und H₂-Rezeptoren beträgt im Mittel 20 %, innerhalb der transmembranären Domänen 26 bzw. 27 %. Der H₄-Rezeptor zeigt die höchste Übereinstimmung mit dem H₃-Rezeptor, die gemittelt bei 40 %, innerhalb der transmembranären Domänen bei ca. 58 % liegt. Die Verwandtschaft mit dopaminergen, adrenergen, serotonergen und muscarinergen Rezeptoren ist mit ca. 25 % gering.^{92,93,94}

1.2.4.1 Liganden am Histamin-H₄-Rezeptor

Die Synthese selektiver Agonisten und Antagonisten des H₄-Rezeptors steht derzeit im Focus der medizinisch-chemisch ausgerichteten Histaminforschung.⁹⁵ Der klassische H₃-Rezeptoragonist (*R*)- α -Methylhistamin entpuppte sich als Agonist am H₄-Rezeptor, ebenso der unspezifische H₂- und H₃-Antagonist Burimamid.

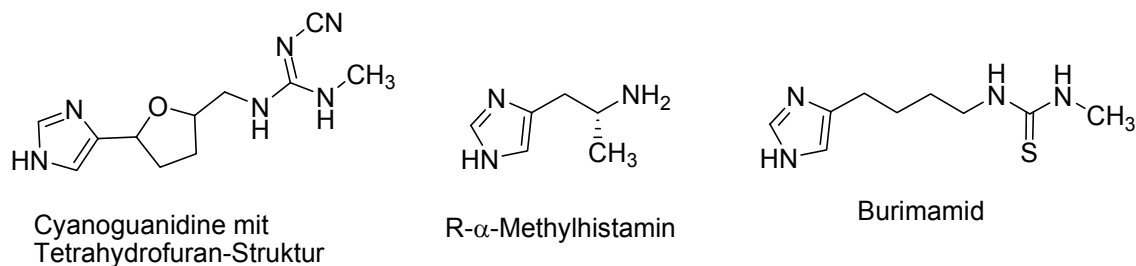


Abb. 1-16: Diverse Agonisten und partielle Agonisten am Histamin-H₄-Rezeptor

Die ersten selektiven H₄-Rezeptorantagonisten wurden bereits 2003 von *Jablonowski et al* beschrieben.⁹⁶ Es handelt sich hierbei um Indol-2-yl-4-methylpiperazinylmethanone, die sich vor allem durch das Substitutionsmuster am Indol-Nucleus unterscheiden und hohe Affinitäten zwischen $K_i = 4 - 8$ nM aufweisen. Neueste Verbindungen aus dem Jahr 2005, wie die 2-Aminopyrimidin-Derivate der Firma Bayer und 2-substituierte Benzimidazole der Johnson & Johnson Laboratories zeichnen sich durch z.T. noch höhere Affinitäten aus. Erste tierexperimentelle Untersuchungen zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen mit H₄-Rezeptorantagonisten verliefen viel versprechend.⁹⁷

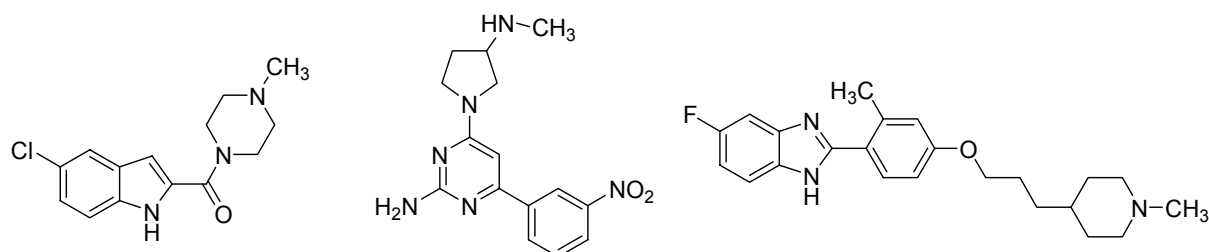
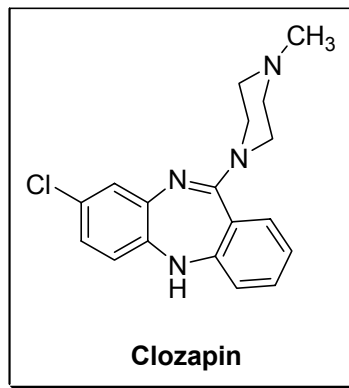


Abb. 1-17: Diverse Antagonisten am Histamin-H₄-Rezeptor

Interessanterweise handelt es sich bei dem atypischen Neuroleptikum Clozapin um einen schwachen partiellen Agonisten am H₄-Rezeptor. Clozapin vermittelt seine antipsychotische Wirkung hauptsächlich über Dopamin-D₂- und D₄-Rezeptoren, zeichnet sich aber auch durch eine unselektive Wirkung an einer Vielzahl anderer Rezeptoren, wie z. B. H₁, H₃, α₁, 5-HT₂ und muscarinergen Rezeptoren aus („dirty drug“). Clozapin verfügt über ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil, so kann es bei seiner Anwendung zur Ausbildung von Agranulozytosen kommen, was den Einsatz limitiert und regelmäßige Blutbildkontrollen bei den behandelten Patienten erfordert.⁹⁸



Ob der partielle H_4 -Agonismus des Clozapins für die Agranulozytose ursächlich ist, wird zurzeit diskutiert. Denkbar wäre eine Beeinflussung der Hämatopoese in Form einer Ausreifungsstörung von Promyelozyten; diese Vermutung bleibt jedoch bis auf Weiteres spekulativ.

1.3 Bindungsmodell für Histamin, Histaprodifen und Suprahistaprodifen am H_1 -Rezeptor

Ein gemeinsames Charakteristikum aller G-Protein-gekoppelten Rezeptoren ist ihre heptahelikale Struktur. Besonders auffällig am Histamin- H_1 -Rezeptor ist die sehr große dritte intrazelluläre Schleife, die, in Abhängigkeit von der Spezies, aus mehr als 212 Aminosäuren besteht, und der mit 17 Aminosäuren relativ kurze intrazelluläre C-Terminus. Die räumliche Anordnung der transmembranären Domänen erlaubt dem endogenen Liganden Histamin eine vollständige Einlagerung in die „Rezeptor-Bindungstasche“. Durch umfangreiche Bindungsstudien und Molecular-Modelling-Untersuchungen am humanen H_1 -Rezeptor ergaben sich zwingende Hinweise, dass die dritte (TM3) und fünfte (TM5) transmembranäre Domäne für die Anlagerung des Liganden und die damit verbundene Aktivierung des Rezeptors eine herausragende Rolle spielt. Innerhalb der Bindungstasche dürften v.a. die Aminosäuren^(a) Asp¹⁰⁷, Thr¹⁹⁴, Lys¹⁹¹ und Asn¹⁹⁸ eine zentrale Rolle bei der Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung spielen. Diese Interaktionen ergeben für Histamin eine gestreckte Konformation in der Bindungstasche des Rezeptors.

Der im physiologischen Milieu protonierte N^H -Stickstoff der Histamin-Seitenkette interagiert mit Asp¹⁰⁷ der dritten transmembranären Domäne über eine starke ionische Bindung. Die Imidazol-Partialstruktur wechselwirkt v.a. mit Aminosäuren der fünften transmembranären Domäne und erfährt hier eine zusätzliche Stabilisierung durch die NH_3 -Funktion des Lys¹⁹¹. Der Carbonyl-Sauerstoff von Asn¹⁹⁸ und die Wechselwirkung mit Tyr⁴³¹ erlaubt eine stabile Wasserstoffbrückenbindung mit dem N^H -Proton des Imidazolringes.

^(a) Die Nummerierung der Aminosäuren erfolgt kursiv

Die für den hH_1 -Rezeptor spezifische Aminosäure Lys^{191} in der TM5 erlaubt eine Interaktion mit dem N^π -Stickstoff des Histamins. Dadurch kommt es zu einer definierten räumlichen Ausrichtung dieses Heteroatoms zur extrazellulären Seite des Rezeptors. Ferner dürften sich hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Strukturen der Aminosäuren Tyr^{108} und Phe^{435} und dem Heterozyklus des Histamins ausbilden.

Anders verhält es sich mit Histaprodifen. Trotz der Histamin-Partialstruktur nimmt das Histaprodifen-Molekül eine andere räumliche Orientierung innerhalb der Bindungsdomäne ein. Die raumerfüllende Diphenylpropylstruktur faltet sich tief in eine lipophile Tasche des Rezeptors und zwingt den Imidazol-Zyklus zu einer Ausrichtung, in der die beiden Stickstoffe dem klassischen Histamin-Bindungsmodell entgegengesetzt angeordnet sind.

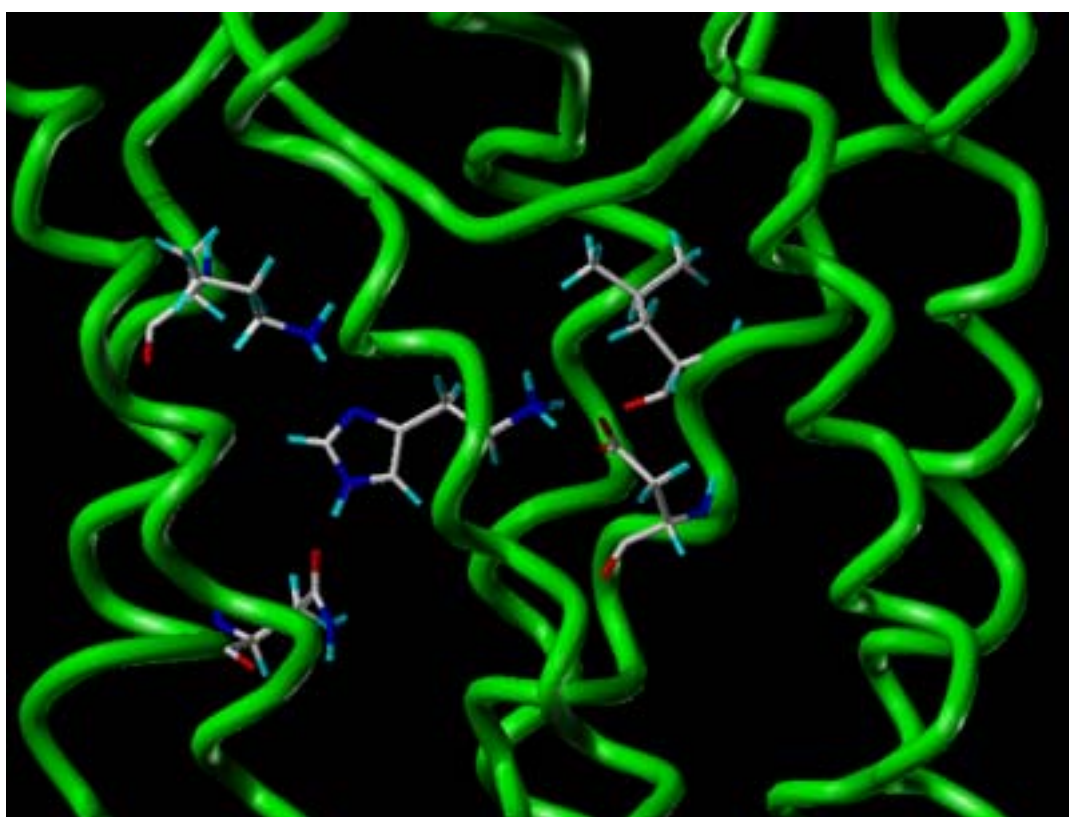


Abb 1-18: Bindungsmodell für Histamin am humanen Histamin- H_1 -Rezeptor

Durch Wechselwirkungen mit Tyr^{431} wird der N^π -Stickstoff in die intrazelluläre Seite gedreht, wodurch keine Interaktionen mit Lys^{191} möglich sind. Die Stabilisierung des protonierten N' erfolgt in Analogie zum Histamin über Wasserstoffbrückenbindung mit Asp^{198} und zusätzlich über eine Wechselwirkung mit Tyr^{108} . Der protonierte Seitenkettenstickstoff bildet H-Brücken zu Asp^{107} aus, wobei eine weitere Interaktion durch Wechselwirkungen mit der Carbonylfunktion des Leu^{104} aufgrund der veränderten räumlichen Anordnung nicht möglich ist.

Zahlreiche N^R -substituierte Histaprodifene, wie das Suprahistaprodifen, zeigen am Meerschweinchen-Ileum hohe partialagonistische Aktivität. Modellierende Untersuchungen am gpH_1 -Rezeptor ergaben ein Bindungsmodell, mit dem der Zuwachs, aber auch Abfall an Aktivität diverser N^R -substituierter Histaprodifene erklärt werden kann. Eine Schlüsselstellung scheint hier Lys¹⁸⁸ einzunehmen, das im Fall des Suprahistaprodifens mit seiner positiv geladenen Stickstofffunktion in Wechselwirkung mit dem unprotonierten Stickstoff des Seitenkettenhistamins treten kann. Dieser Bindungsmodus wird über eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem protonierten Imidazolstickstoff und Glu¹⁹⁰ zusätzlich stabilisiert. Voraussetzung ist die Fähigkeit des terminalen Imidazol-Kerns zur Ausbildung tautomerer Grenzstrukturen. Nur in der N^T -H-Konfiguration ist die beschriebene Wechselwirkung möglich.

Der Diphenylpropyl-Rest interagiert vornehmlich mit der hydrophoben Rezeptortasche des gpH_1 -Rezeptors, die maßgeblich durch Phe²⁰⁸ und Ile¹²⁴ gebildet wird. Der Imidazolring der Histaprodifen-Partialstruktur wird durch hydrophobe aromatische Wechselwirkungen, in Form eines Sandwich-Komplexes mit Tyr⁴³² und Tyr¹¹⁷ und durch eine zusätzliche Wasserstoffbrücke zwischen N^R und dem phenolischen OH-Rest von Tyr¹¹⁷ in seiner Position gehalten. Der protonierte N^R -Stickstoff der Seitenkette interagiert mit Asp¹¹⁶.

Die bislang bekannten Struktur-Wirkungsbeziehungen der Histaprodifene lassen sich mit den geschilderten Bindungsmodi in Einklang bringen.

So führt eine Verlängerung oder Verkürzung des Propylspacers zwischen dem Imidazol und den Phenylgruppen zu einer drastischen Verringerung von Aktivität und Affinität, da der für die elektrostatischen Wechselwirkungen vorgegebene Raum sehr genau definiert ist. Ebenso wenig werden raumerfüllende Substituenten an den Phenylringen toleriert. Interessanterweise führt eine Carbonylfunktion am Imidazol-nächsten Kohlenstoffatom des Propylspacers nicht zu einem totalen Wirkverlust sondern zu einem Partialagonisten mit hoher intrinsischer Aktivität ($E_{\max} = 75 \%$) bei geringer relativer Potenz von 12 % im Vergleich zu Histamin.⁹⁹

Bei den N^R -substituierten Histaprodifen kann ein Wirkungsverlust in Abhängigkeit von der Länge des Alkylspacers zwischen N^R und Aryl-bzw. Heteroaryl-Rest beobachtet werden. Die Ethylen-Kette im Suprahistaprodifen erlaubt dem Imidazolring des Substituenten eine Wechselwirkung mit Lys¹⁸⁸ und Glu¹⁹⁰. Eine Verlängerung der Kette macht diese Interaktion deutlich schwieriger und führt zu Verbindungen verminderter Aktivität und Affinität. Diese Erklärungsansätze sind jedoch bislang noch nicht durch Mutationsexperimente bestätigt worden.

Die Einführung einer singulären Methyl-Gruppe am N^{α} des Histaprodifens führt zu einer erhöhten Bindungsaffinität und relativen Potenz im Vergleich zum unsubstituierten Derivat. Dieser Effekt dürfte aus der Zunahme hydrophober Wechselwirkungen am Rezeptor resultieren, bei der die Wechselwirkung mit Asp¹⁰⁷ nicht merklich beeinträchtigt wird.

Die zweifache Methylierung wirkt sich jedoch nachteilig auf die Aktivität der Verbindung aus, da die ionische Wechselwirkung zu Asp¹⁰⁷ empfindlich gestört wird. Die Rezeptoraktivierung ist damit erschwert und führt zu einer Verbindung mit deutlich geringerer intrinsischer Aktivität. Analoge Effekte wurden bei 2-Phenylhistaminen beobachtet.¹⁰⁰

1.4 Histamin-Wirkungen

Die physiologischen und pathophysiologischen Wirkungen des Histamins im Organismus werden durch Interaktion mit den vier Rezeptor-Subtypen vermittelt. In **Tabelle 1-2** sind die wichtigsten histaminvermittelten Effekte in Abhängigkeit vom Histaminrezeptor-Subtyp zusammengestellt.

H ₁ -Rezeptor	H ₂ -Rezeptor	H ₃ -Rezeptor	H ₄ -Rezeptor
<u>glatte Muskulatur (vaskulär)</u> Konstriktion größerer Gefäße (>80µm) Dilatation kleiner Gefäße (<80µm) Kapillarpermeabilität ↑	<u>glatte Muskulatur (vaskulär)</u> Dilatation der Koronargefäße <u>glatte Muskulatur (extravaskulär)</u> Relaxation der Bronchialgefäße und Uterusmuskulatur	<u>Neuronal</u> Heterorezeptor-Funktion Inhibierung der neuronalen Histamin-Freisetzung Inhibierung der neuronalen Histamin-Synthese	<u>Milz, Knochenmark</u> <u>(Eosinophile, Basophile, Mastzellen, T-Zellen, Dendritische Zellen)</u> Möglicherweise wichtige Funktion bei der Kontrolle immunologischer und inflammatorischer Prozesse und Ausreifung von Granulozyten
<u>glatte Muskulatur (extravaskulär)</u> Konstriktion der Bronchialgefäße Uterusmuskulatur Darmmuskulatur <u>Herz</u> negativ inotrop negativ dromotrop	 Relaxation der Bronchialgefäße und Uterusmuskulatur <u>Magen</u> Stimulation der Magensäuresekretion <u>Herz</u> Positiv inotrop Positiv chronotrop Positiv bathmotrop		

Tab. 1-2

Besonderes Interesse verdienen die zentralen Histamin-vermittelten Effekte. Durch die Verwendung von Radioliganden konnten in nahezu allen Arealen des menschlichen Gehirns Histamin-Rezeptoren aufgefunden werden. Die höchste Rezeptordichte findet sich im

Neocortex und im limbischen System (v.a. im Hippocampus) ^{101,102,103} sowie in subkortikalen Strukturen, z.B. im Corpus striatum. Das komplexe Zusammenspiel der für jedes Hirnareal spezifischen H₁-Rezeptoraktivierung führt zu zahlreichen und unübersichtlichen zentralen Effekten. Als gesichert gilt die Beeinflussung von Lernverhalten und Gedächtnisleistung, ^{104,105,106} Beeinflussung der Thermoregulation ^{104,107} und Steuerung neuroendokriner Prozesse, wie z.B. Ausschüttung von ADH (Antidiuretisches Hormon), Ausschüttung von ACTH (Corticotropin), als Stimulans für die Sekretion von Glucocorticoiden. ¹⁰⁹ Des Weiteren ergaben sich Hinweise darauf, dass die zentralen Regulationsmechanismen für den peripheren Blutdruck auch über Histamin-H₁-Rezeptoren moduliert werden können. ^{104,109}

2 Chemischer Teil

2.1 Chemische Aufgabenstellung

Zielsetzung des chemischen Teils der vorliegenden Arbeit war die Synthese neuer Agonisten am Histamin- H_1 -Rezeptor. Als primäre Leitstrukturen dienten Histaprodifen, Suprahistaprodifen und die 2-Phenylhistamine, die sich durch ihre hohe Selektivität und, in Abhängigkeit ihres Substitutionsmusters, hohe Aktivität am H_1 -Rezeptor auszeichnen. Schwerpunkt der Untersuchung war die Darstellung der schwer zugänglichen N^R -substituierten Histaprodifene. In Fortsetzung der Arbeiten von *Kramer*¹¹⁰ und *Menghin*¹⁰⁰ wurden Analoga des Suprahistaprodifens mit heterozyklischen Ringsystemen und unterschiedlich langen Alkylspacern synthetisiert (**Abb.2-1**).

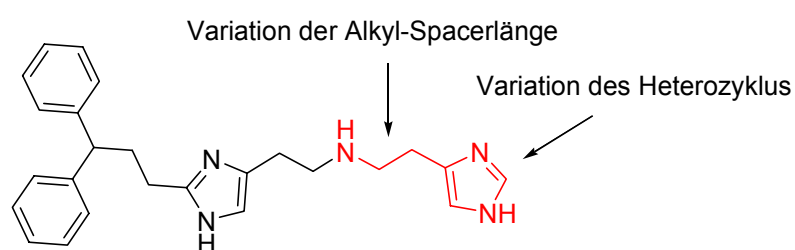


Abb. 2-1: Suprahistaprodifen

Des Weiteren sollte der enantioselektive Einfluss einer Methylgruppe in α -Stellung der Seitenkette diverser 2-Phenylhistamine untersucht werden. Da es sich hierbei um Chimären aus den klassischen H_1 -Agonisten und dem hoch selektiven Histamin- H_3 -Rezeptoragonisten α -Methylhistamin handelt, erschienen Experimente zur Selektivität, Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehung interessant.

Ergebnisse früherer Arbeiten⁶³ zeigen einen günstigen Einfluss von kurzen Alkylresten in N^R -Position der Phenylhistamin-Seitenkette. Folglich wurden neue N^R -Methyl-2-Phenylhistamine dargestellt und die Arbeiten von *Kramer*¹¹⁰ ergänzt. Zusätzlich wurden in Analogie zum Suprahistaprodifen Imidazolylethyl-Substituenten in die N^R -Position der Seitenkette diverser Phenylhistamine integriert, mit dem Ziel, deren Wirkpotenz zu erhöhen und so eine chemisch einfacher zugängliche Gruppe von Suprahistaprodifen-Analoga zu erhalten. Darüber hinaus wurden noch einige dimere 2-Phenylhistamine dargestellt (**Abb. 2-2**).

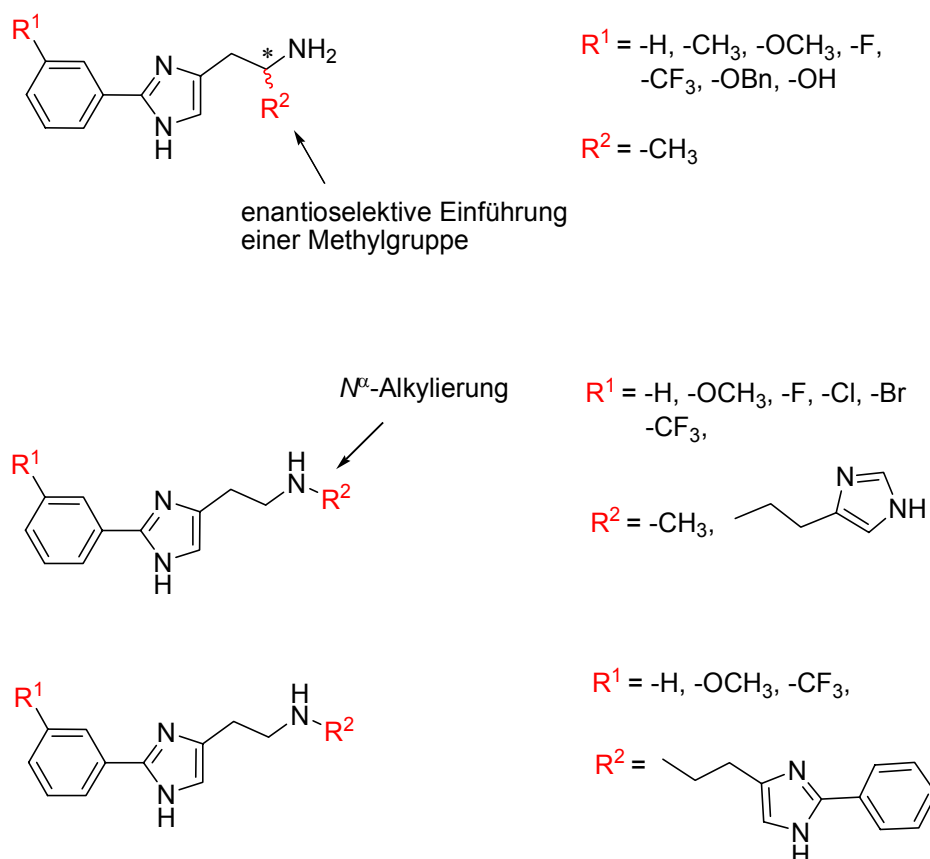
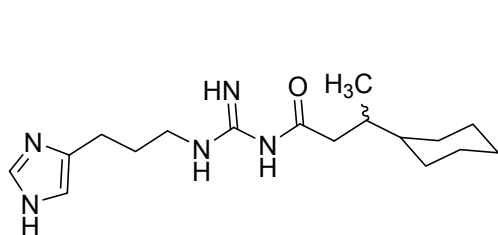
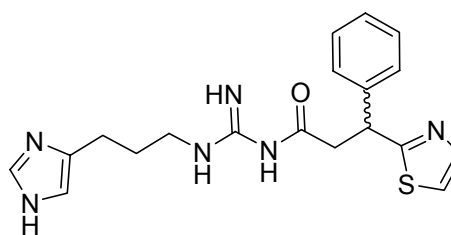


Abb. 2-2: Neue Verbindungen aus der Klasse der 2-Phenylhistamine

Klassische H_2 -Rezeptoragonisten zeigen gewöhnlich hohe Selektivität und damit geringe Aktivität am H_1 -Rezeptor. Lediglich ein moderater Histamin- H_3 -Antagonismus ist für Verbindungen aus der Impromidin-Reihe beschrieben. Erstaunlicherweise zeigt das Acylguanidin **UR-AK 57** im Zellkulturversuch an humanen Histamin- H_1 -Rezeptor exprimierenden SF9 Insektenzelllinien einen schwach partiell agonistischen Effekt.¹¹¹ Aktuelle Ergebnisse weisen ferner darauf hin, dass es sich bei einigen Acylguanidinen (z.B. Verbindung **PG 215**) um Histamin- H_4 -Rezeptoragonisten handeln könnte.

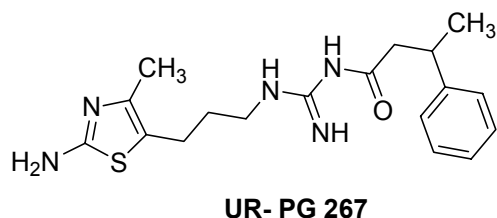


UR-AK 57

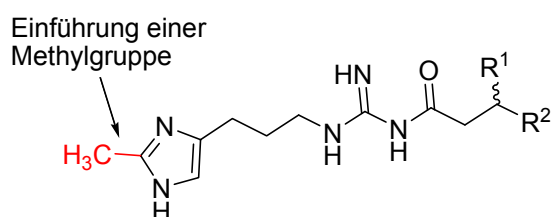


PG 215

Strukturanaloge Substanzen, deren Imidazolring-System durch ein bioisosteres 2-Amino-5-Methylthiazol ersetzt worden ist, zeigen reduzierte Histamin- H_3 -Rezeptor-antagonistische Aktivität, die jedoch auch mit einer geringfügigen Reduktion des H_2 -agonistischen Effekts am Meerschweinchenvorhof einher geht (z.B. Verbindung **UR-PG 267**).



In Analogie zu den vorangegangenen Projekten sollte auch hier der Einfluss kleiner Reste in Position 2 des Imidazolzyklus untersucht werden. Die Experimente beschränkten sich zunächst auf die Einführung einer Methylgruppe und Testung am humanen H_1 - und H_4 -Rezeptor sowie am gpH_2 - und gpH_3 -Rezeptor.



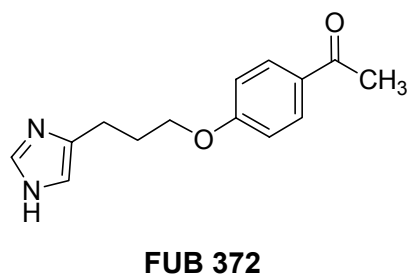
$R^1 = -CH_3$, $R^2 = -Ph$

$R^1 = -CH_3$, $R^2 = -cC_6H_{11}$

$R^1 = -Ph$, $R^2 = -Thiazol$

Abb. 2-3: Acylguanidine mit 2-Methylimidazolyl-Partialstruktur

Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe um *Elz*¹¹² kamen zu dem überraschenden Ergebnis, dass einige klassische und hochpotente H_3 -Rezeptorantagonisten aus der Proxifan-Reihe partielle agonistische Aktivität am gpH_1 -Rezeptor aufweisen.



In der Folge sollten einige Analogverbindungen synthetisiert werden, die klassische Strukturmerkmale der selektiven H_1 -Agonisten tragen, um die schwache partiell agonistische Histamin- H_1 -Rezeptoraktivität der Proxifane zu erhöhen. Als Leitstruktur diente die Verbindung **FUB 372**. Ergänzend wurden ausgesuchte Verbindungen dieser Klasse auch auf H_3 -Rezeptor-antagonistische Potenz untersucht.

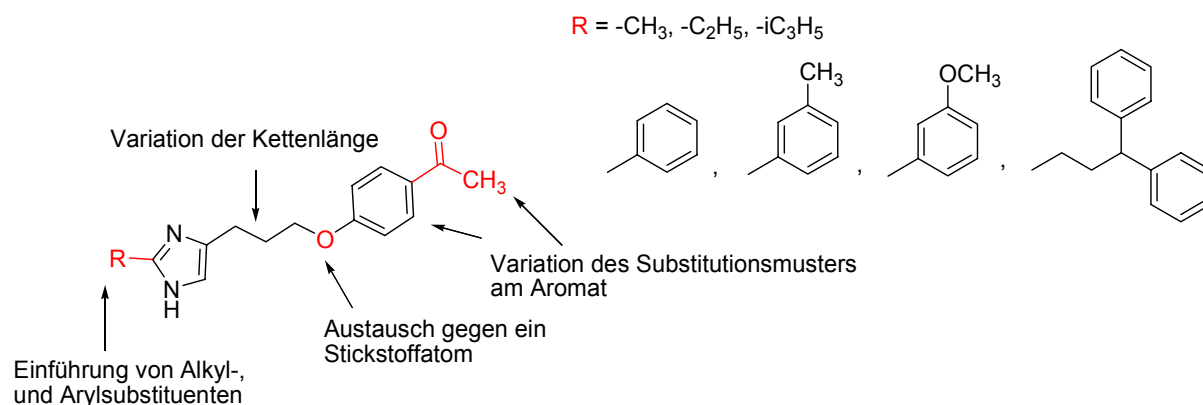


Abb. 2-4: Neuartige 2-substituierte Imidazolylalkoxyacetophenon-Derivate

2.2 Synthesestrategien zur Darstellung 2-substituierter Histamine

2.2.1 Klassische Strategien

Schon im Jahre 1928 wurde von *van der Merwe*¹¹³ eine Methode zur Darstellung 2-substituierter Histamine entwickelt. Mittels Benzoylchlorid wurde unter stark basischen Bedingungen der Imidazolring des Histamins geöffnet und anschließend mit einem Carbonsäureanhydrid rezykliert (**Abb. 2-5**). Voraussetzung für die Durchführung dieser Methode ist die Verfügbarkeit und ausreichende Reaktivität der verwendeten Anhydride. Die Ausbeuten sind bei Verwendung höher substituierter Säureanhydride unbefriedigend.

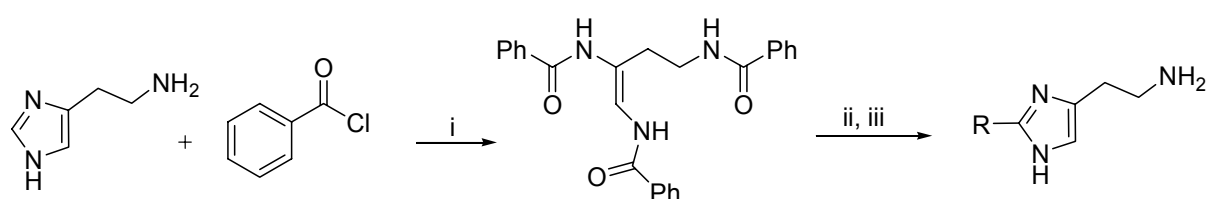


Abb. 2-5: i) OH^- ; ii) entspr. Carbonsäureanhydrid; iii) HCl

In der Folgezeit wurden von *Weidenhagen*¹¹⁴ und *Huebner*¹¹⁵ Zyklisierungsreaktionen entwickelt, die zu 2-substituierten 4-(2-Hydroxymethyl)-imidazolen und 4-(2-Hydroxyethyl)-imidazolen führten. Diese wichtigen Intermediate der Histaminsynthese werden aus den entsprechenden Alkyl- oder Arylaldehyden und 1,3-Dihydroxypropan-2-on oder 1,4-Dihydroxybutan-2-on in wässrigem Ammoniak und stöchiometrischer Menge an Cu(II) -Ionen gewonnen. Der resultierende Cu(I) -Komplex wird in salzsaurer Lösung mit H_2S zerstört und die Histaminvorstufe durch geeignete Methoden in die Endverbindung überführt.

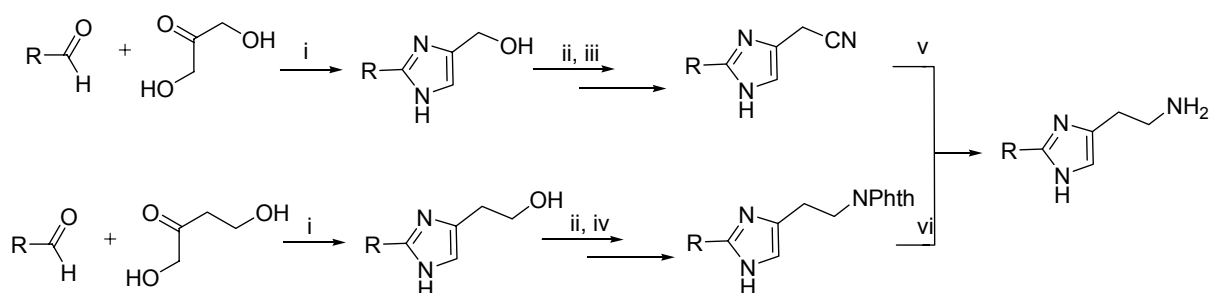


Abb.2-6: i) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, NH_3 , 90°C , dann H_2S / HCl ; ii) SOCl_2 ; iii) NaCN , DMSO , 60°C ; iv) Phthalimid-Kalium, DMF ; v) LiAlH_4 , THF , reflux; vi) $\text{H}_5\text{N}_2\text{OH}$, EtOH , dann 2 N HCl , reflux

Das Imidazolymethanol muss zunächst einer aufwendigen Kettenverlängerung durch Halogenierung, *Kolbe*-Nitrilsynthese und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unterzogen werden.^{116,117} Das Imidazolethanol kann nach Chlorierung direkt mit flüssigem Ammoniak in das Amin oder über eine *Gabriel-Synthese* in das Phthalimid überführt werden. Hydrazinolyse und saure Hydrolyse führen schließlich zum gewünschten Produkt.

*Zingel*¹¹⁸ beschrieb erstmals die Verwendung von 2-Oxo-4-phthalimido-1-butylacetat als Synthesebaustein, das die Zyklisierung der gewünschten Histaminderivate mit vorgefertigter Seitenkette unter Druck in flüssigem Ammoniak ermöglicht. Die für diesen Ringschluss benötigten Imidsäureester können mittels *Pinner-Synthese* bequem aus den entsprechenden Nitrilen im sauren Milieu unter Verwendung von HCl oder Thionylchlorid gewonnen werden. Leider fallen bei der Zyklisierungsreaktion zahlreiche Nebenprodukte und Verunreinigungen an, so dass die Methode zur Gewinnung größerer Mengen an Endverbindungen ungeeignet ist.

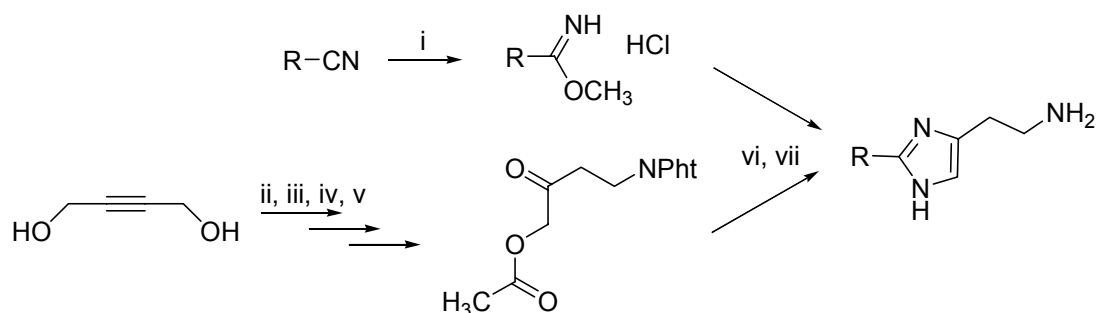


Abb. 2-7: i) $MeOH$, $SOCl_2$; ii) Hg^{2+} , H_2SO_4 , H_2O ; iii) H_2O , H_2SO_4 , $t < 30\text{ }^\circ C$; iv) Ac_2O ; v) $KPhth$, DMF ; vi) NH_3fl , $60\text{ }^\circ C$, 6 h; vii) H_5N_2OH , $MeOH$, dann 2 M HCl

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung 2-substituierter Histamine wurde von *Jain et al.*^{119,120} erarbeitet. Im Gegensatz zu den klassischen Methoden wird auf eine komplizierte Zyklisierung des Imidazol-Ringsystems verzichtet und über einen radikalischen Mechanismus direkt in 2-Position alkyliert. Diese *Hunsdiecker*-ähnliche Reaktion beruht auf der Ag^+ -katalysierten Decarboxylierung von aliphatischen und cyclischen Alkylcarbonsäuren. Aromatische und heteroaromatische Carbonsäuren bilden unter den gegebenen Reaktionsbedingungen stabile und wenig nukleophile Radikale, deren Reaktivität stark vermindert ist.

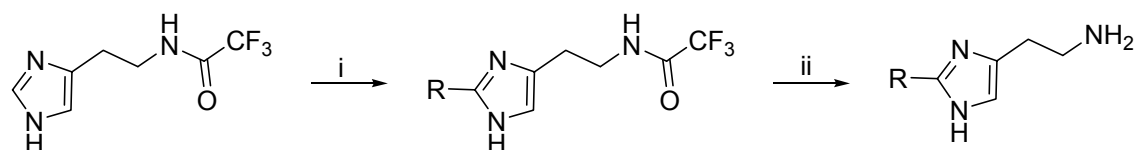


Abb. 2-8: i) $R-COOH$, $AgNO_3$, $(NH_4)_2S_2O_8$, H_2SO_4 , $80\text{ }^\circ C$; ii) 6 N HCl

2.3 Machbarkeitsstudie zur Darstellung von Histaprodifen

2.3.1 Syntheseversuche ausgehend von Histamin

2.3.1.1 Direkte Substitution durch radikalische Decarboxylierung

Um komplizierte Zyklisierungsreaktionen zu vermeiden, wurde zunächst versucht, Histamin direkt zu alkylieren. Als Methode der Wahl erschien die von *Jain et al.*^{119,120} beschriebene radikalische Substitution unter sauren Bedingungen und Ag^+ -Katalyse mittels Ammoniumpersulfat. Die notwendige 4,4-Diphenylbutansäure wurde aus kommerziell erhältlichem 3,3-Diphenylpropanol (**1**) generiert. Der Alkohol wurde mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure für einige Stunden refluxiert und das resultierende 1-Brom-3,3-diphenylpropan (**2**) danach einer *Kolbe*-Nitril-Synthese unterworfen. Als besonders günstig erwies sich, die Reaktion unter Phasentransfer-Bedingungen durchzuführen. Diese Variante ergab hohe Ausbeuten und das Produkt konnte ohne weitere Extraktions- und Reinigungsschritte aus der organischen Phase gewonnen werden. Das so erhaltene Nitril (**19**) wurde anschließend mit konzentrierter Salzsäure zur entsprechenden Butansäure **20** verseift (**Abb. 2-9**).

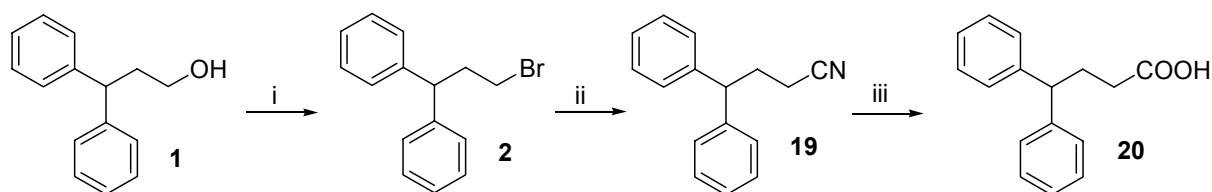


Abb. 2-9: i) CH_3COOH / HBr ($w = 48\%$), Δ ; ii) TBABr , NaCN , H_2O , Benzol, $50\text{ }^\circ\text{C}$, oder KCN , DMSO , D ; iii) HCl konz., Δ

Die Synthese der Zielverbindung **22** mit 4,4-Diphenylbutansäure und N^t -trifluoracetyliertem Histamin, das durch mehrstündige Reaktion von Histamin-HCl und Trifluoressigsäureanhydrid gewonnen werden konnte, schlug aus bislang ungeklärten Gründen fehl. Anzunehmen ist, dass die 4,4-Diphenylbutansäure nach der Decarboxylierung ein wenig reaktives und für den Angriff am Imidazol-Nucleus zu schwaches nukleophiles Radikal ausbildet.

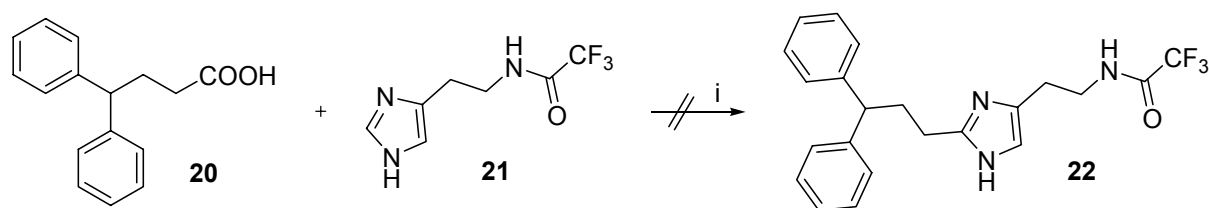


Abb. 2-10: i) AgNO_3 , 10 % H_2SO_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, 60 °C

2.3.1.2 Direkte Substitution durch Alkylierung nach Lithiierung

Die Lithiierung und anschließende Reaktion mit einem Elektrophil ist eine gängige und gut untersuchte Methode zur Einführung von Substituenten in den Imidazolring.¹²¹ Präferierte Position für die Lithiierung eines unsubstituierten und *N*-1-geschützten Imidazolringes ist das C-2, gefolgt von Position C-5. Ein weiterer Angriff auf die C-4-Position findet nicht statt.¹²² Von herausragender Bedeutung ist die Wahl der richtigen Schutzgruppe am *N*-1 Stickstoff, da ungeeignete Schutzgruppen eine Lithiierung mit folgender C-C-Verknüpfung unmöglich machen können. Für die nachfolgende Reaktion am kompletten Histaminmolekül wurde zunächst das endständige *N*⁶ mit 2,4-Hexandion in das entsprechende 2,5-Dimethylpyrrol **17** überführt.^{123,124,125} Der Imidazolnucleus wurde mit einer Trityl-Schutzgruppe versehen. Trityliertes Imidazol kann bei hohen Temperaturen, zwischen 0 und 20 °C, in Position C-2 lithiiert und in hohen Ausbeuten substituiert werden.¹²² In Analogie zu eigenen Experimenten mit Methylimidazolen schienen diese Bedingungen geeignet, um die Wahrscheinlichkeit einer Lithiierung der Pyrrol-Methylgruppen zu minimieren.

Zwar konnte durch Deuterium-Austausch eine ca. 80 %ige Lithiierung in Position 2 des Imidazolringes nachgewiesen werden, eine Verknüpfung mit der voluminösen Diphenylpropylstruktur fand jedoch nicht statt. Dies verwunderte insofern, da derartige Schwierigkeiten bei der Synthese einer strukturell vergleichbaren Verbindung (**Synthon C**, **Kap. 2.9.3**) nicht auftraten.

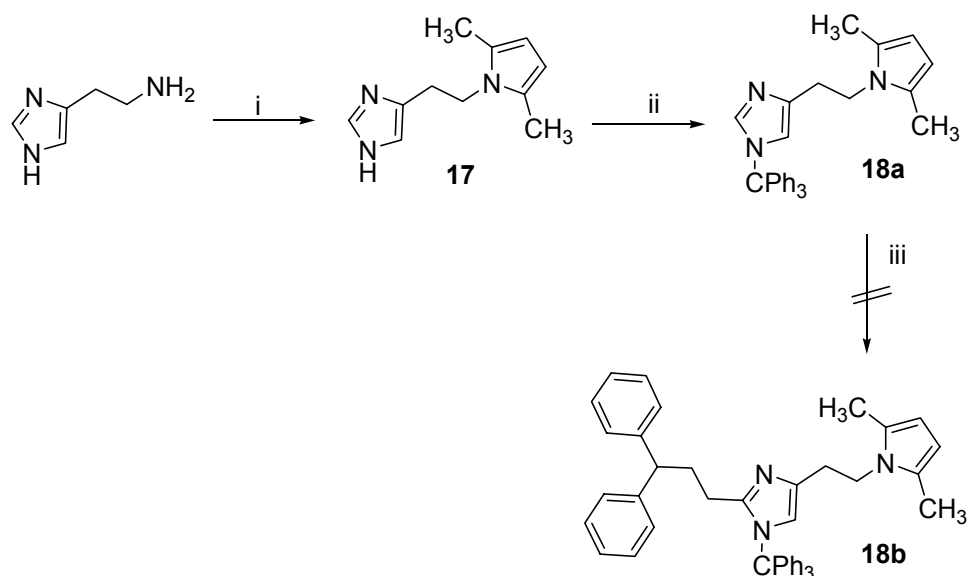
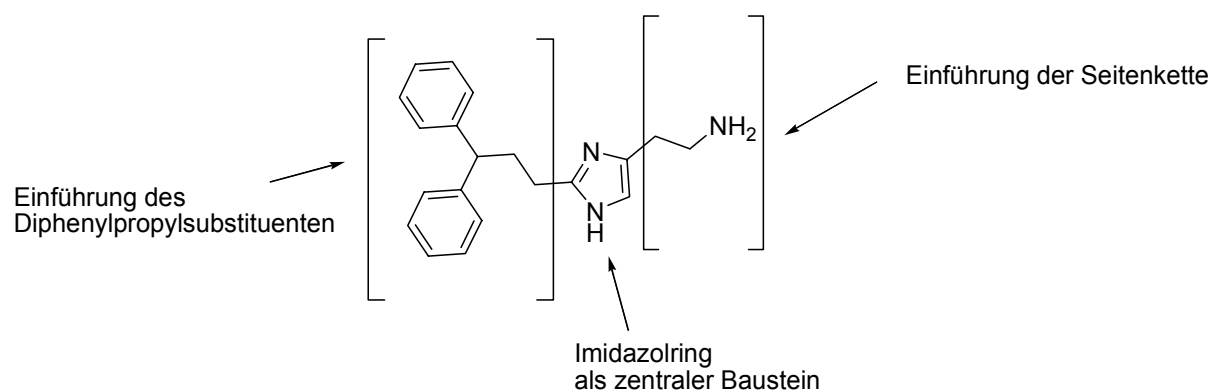


Abb. 2-11: i) Hexan-2,5-dion, MeOH, Molekularsieb 3 Å; ii) CPh₃Cl, NEt₃, CH₂Cl₂; iii) *n*-BuLi, TMEDA, THF, 1-Iod-3,3-diphenylpropan, 0 – 15 °C

2.3.2 Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Histaprodifen

Da die Strategie der direkten Substitution des Histaminmoleküls aussichtslos erschien, wurde auf einen retrosynthetischen Ansatz zurückgegriffen und versucht, die Zielstruktur in wenigen Schritten ausgehend von Imidazol aufzubauen.



Zunächst wurden Anstrengungen unternommen, die große Diphenylpropyl-Partialstruktur in den Imidazolzyklus einzuführen. Ein präparativ einfacher direkter Zugang zu dem gewünschten Diphenylpropylimidazol bietet die Lithiierung des geschützten Imidazols in 2 Position und Reaktion mit 1-Brom-3,3-diphenylpropan oder 1-Iod-3,3-diphenylpropan. Die Umsetzung des Diphenylpropanols zum entsprechenden Iodid **3** gelingt unter milden Bedingungen und in hoher Ausbeute mit Triphenylphosphin, elementarem Iod und Imidazol.

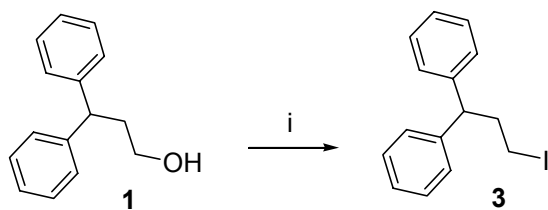


Abb. 2-12: i) TPP, I₂, Imidazol, CH₂Cl₂

Diese präparativ wichtige Redoxkondensation nach *Mukaiyama*¹²⁶ erlaubt die schonende Iodierung (auch Bromierung und Chlorierung) alkoholischer OH-Gruppen. Zunächst reagiert Triphenylphosphin mit Iod unter Ausbildung des positiv geladenen Ph₃P⁺-I⁻ und dem Iodid-Anion. Der nukleophile Charakter des Alkohol-Sauerstoffs erlaubt nun einen Angriff auf das Phosphonium-Ion, was intermediär zur Bindung des Triphenylphosphoniumiodids führt. Es resultiert eine Oxoniumverbindung mit pentavalentem Phosphor. Im weiteren Reaktionsverlauf spaltet sich das Iod in Form des nukleophilen I⁻ ab und es bildet sich Triphenylphosphinoxid, das gute Abgangsgruppeneigenschaften aufweist. Das Iodid vermag nun das TPP=O aus der Bindung nukleophil zu verdrängen und man erhält das 1-Iod-3,3-diphenylpropan.

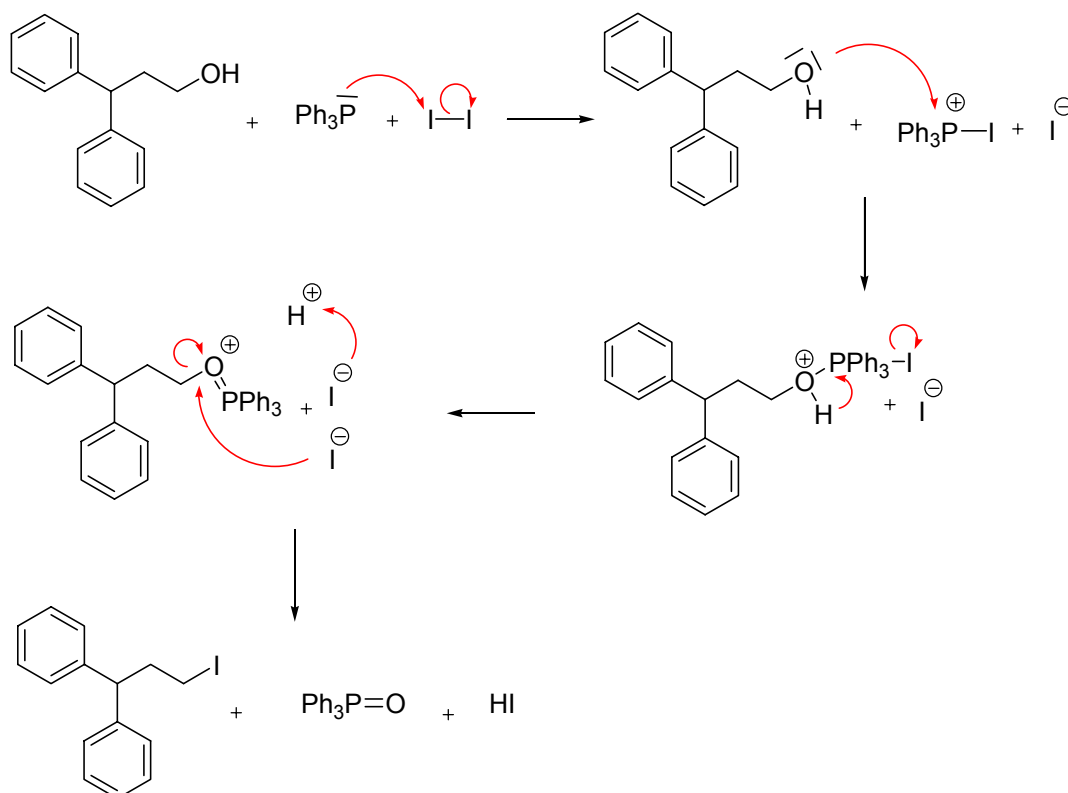


Abb. 2-13: Postulierter Reaktionsmechanismus der Redoxkondensation nach *Mukaiyama*

Da eine direkte Alkylierung unter den beschriebenen Bedingungen nur zu moderaten Ausbeuten führte (**Tabelle 2-1**), wurde untersucht, ob die Einführung einer 3,3-Diphenylpropan-1-on-Gruppe in das Imidazol mit höheren Ausbeuten verläuft.

Bastiaansen und *Godefroi*¹²⁷ beschreiben eine elegante Einschrittsynthese zur Darstellung von 2-Benzoylimidazol mittels Benzoylchlorid, Imidazol, Triethylamin und Pyridin. Während sich das 2-Benzoylimidazol in Ausbeuten von bis zu 70 % darstellen ließ, konnte das entsprechende 2-(3,3-Diphenylpropanoyl)imidazol mit dieser Methode nicht erhalten werden (**Abb. 2-14a**). Grund für das Fehlschlagen der Reaktion dürfte in dem im Vergleich zu 1-Benzoylpyridiniumchlorid wenig reaktiven 3,3-Diphenylpropanoylchlorid/Pyridin-Addukt liegen.

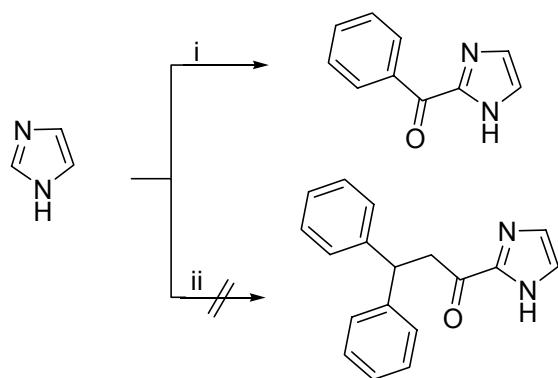


Abb. 2-14a: i) Benzoylchlorid, NEt₃, Pyridin;
ii) 3,3-Diphenylpropanoylchlorid, NEt₃, Pyridin

Die weitere Synthesepipeline sah die Überführung der Carbonylfunktion in das Ketonhydrazon vor, das im Sinne einer modifizierten *Wolff-Kishner*-Reduktion in einem Schritt reaktiv eliminiert werden sollte. Diese als *Huang-Minlon-Variante*¹²⁸ bekannt gewordene Methode arbeitet mit Hydrazin und fein pulverisiertem KOH in Diethylenglykol bei hohen Temperaturen. Als Schutzgruppen für den Heterozyklus wurde die Ethoxymethyl-Gruppe gewählt, da sie sich im nachgeschalteten Reduktionsschritt inert verhält. Leider verlief bereits die Acylierung des Imidazols mit *n*-BuLi und dem entsprechenden 3,3-Diphenylpropansäurechlorid unter Bildung zahlreicher Nebenprodukte, was eine Aufreinigung auf herkömmlichem Wege aussichtslos erscheinen ließ. Das gewünschte Produkt konnte zwar massenspektroskopisch detektiert und nach grober säulenchromatographischer Reinigung NMR-spektroskopisch identifiziert werden, die Ausbeuten waren jedoch so gering, dass dieser Syntheseansatz nicht weiter verfolgt wurde.

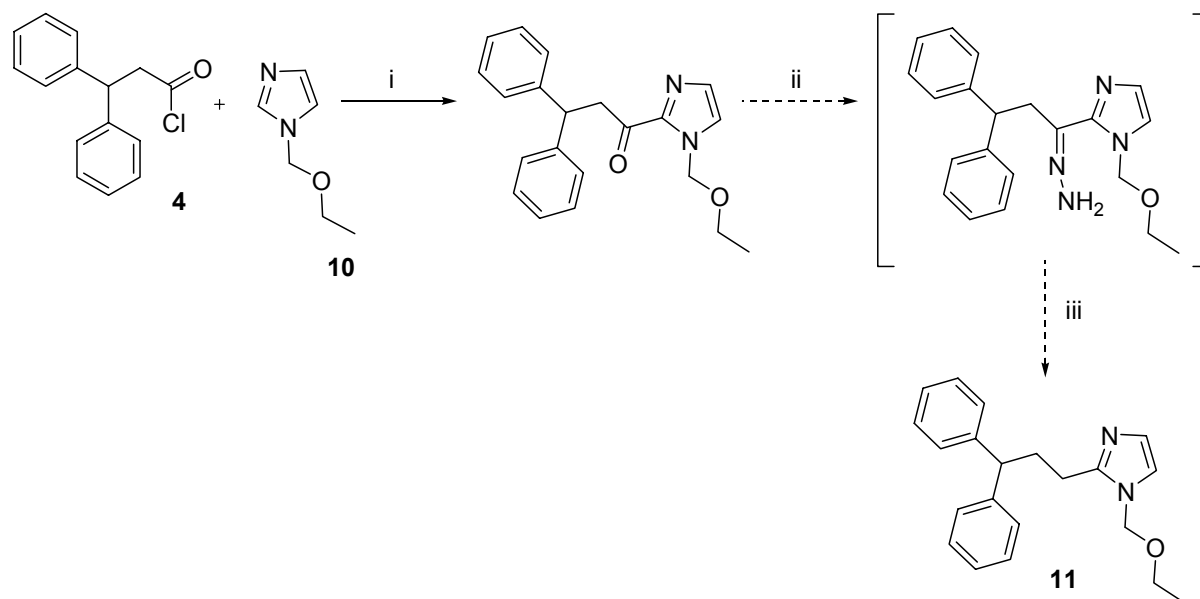
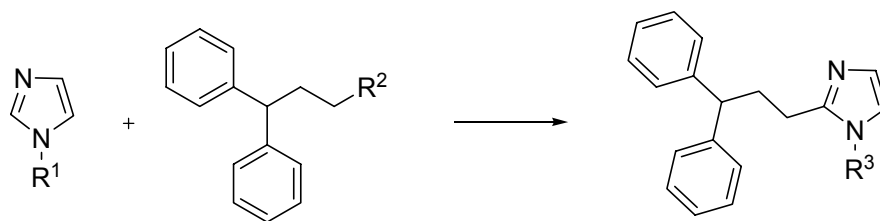


Abb. 2-14b: i) *n*-BuLi, TMEDA, THF; ii) N₂H₅OH, KOH, DEG; iii) 200 °C

Noch geringere Ausbeuten (ca. 1-5 % d. Th.) erhält man, wenn man das *N*-Phenylsulfamoyl-geschützte Imidazol einsetzt. DMAS-geschütztes Imidazol setzt sich unter den gegebenen Reaktionsbedingungen überhaupt nicht um. Schließlich wurde die direkte Alkylierung mittels 1-Brom- bzw. 1-Iod-3,3-diphenylpropan als Methode der Wahl optimiert. Ausschlaggebend für die Durchführbarkeit dieser Synthesevariante war die Einführung der richtigen Schutzgruppe in den Imidazolzyklus.^{129,130,131}

Die Phenylsulfamoyl-Schutzgruppe lässt sich nahezu quantitativ in den Imidazolring einführen, führt aber nur zu minimalen Ausbeuten des gewünschten Produkts. Nachteilig erscheint die Tatsache, dass die Reaktionstemperatur sehr genau bei -20 °C zu halten ist. Bei Temperaturen unter -20 °C ist keine Lithiierung zu beobachten, bei nur geringfügig höheren Temperaturen kommt es zur Ausbildung eines schwarzen teerartigen Produktgemisches.

In der Imidazolchemie wird für Lithiierungsreaktionen am C-2 des Imidazolringes häufig die *N,N*-Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe eingesetzt. Während diese Schutzgruppe auch hervorragend geeignet ist, 2-substituierte Imidazole durch Lithiierung in Position 5 des Imidazols bei -78 °C bis -40 °C zu substituieren, schlug die Umsetzung mit dem 1-Iod-3,3-diphenylpropan fehl. Auch Änderungen des Versuchsprotokolls, wie höhere und tiefere Temperaturen, Zugabe von TMEDA oder Verwendung von *sec*-BuLi führten nicht zum gewünschten Produkt. Aufgrund guter Erfahrungen mit der Lithiierung und anschließenden Iodierung von Trityl-geschützten Imidazolen in Position C-2 bot sich die Verwendung dieser weit verbreiteten und gut handhabbaren Schutzgruppe an. Leider waren die Ausbeuten mit ca. 12 % d. Th. zu gering (siehe **Tab. 2-1**).



R^1	R^2	R^3	Ausbeute (%)
	-Br / -I		<5
	-I		-
	-I	-H ^(a)	23
	-I		12
	-Br / -I		20 / 28

Tab. 2-1: Ausbeuten von 3,3-Diphenylpropylimidazol in Abhängigkeit von der verwendeten Schutzgruppe

Befriedigende Umsetzungsraten ergab erst der Einsatz des Ethoxymethyl-geschützten Imidazols,¹³⁰ das sich nach Lithiierung mit einer Ausbeute von ca. 28 % zum Diphenylpropylimidazol umsetzen ließ. Die Schutzgruppe konnte für den folgenden Reaktionsschritt beibehalten werden. Nach weiterer Zugabe von *n*-BuLi und Quenchen mit einem Überschuss DMF konnte mit hohen Ausbeuten von ca. 81 % d. Th. eine Carbaldehyd-Funktion in Position 5 des Imidazolringes eingeführt werden. Dieser Aldehyd war Ausgangsverbindung für die nun folgende *Henry-Reaktion*¹³² zur Generierung des

^(a) Nach saurer Aufarbeitung

entsprechenden Nitroethens. Die *Henry-Reaktion* wurde nach dem Standardprotokoll mit wasserfreiem Ammoniumacetat in Nitromethan, bzw. Nitroethan als Reaktand und Lösemittel durchgeführt und ergab eine befriedigende Ausbeute von ca. 50 % d. Th. des α -unverzweigten Nitroethens und ca. 35 % d. Th. des Seitenketten-methylierten Produktes. Bei der Verwendung der Ethoxymethyl-Schutzgruppe erwies sich deren schwere Eliminierbarkeit als nachteilig. Nach Reduktion der Doppelbindung und der endständigen Nitrofunktion zum primären Amin mit LiAlH_4 konnte im letzten Schritt der Synthese erst nach stundenlangem Kochen mit halbkonzentrierter HCl das gewünschte Histaprodifen gewonnen werden. Das analoge α -Methyl-histaprodifen schien sich unter den gegebenen drastischen Reaktionsbedingungen zu zersetzen und war nicht darstellbar (**Abb. 2-15**).

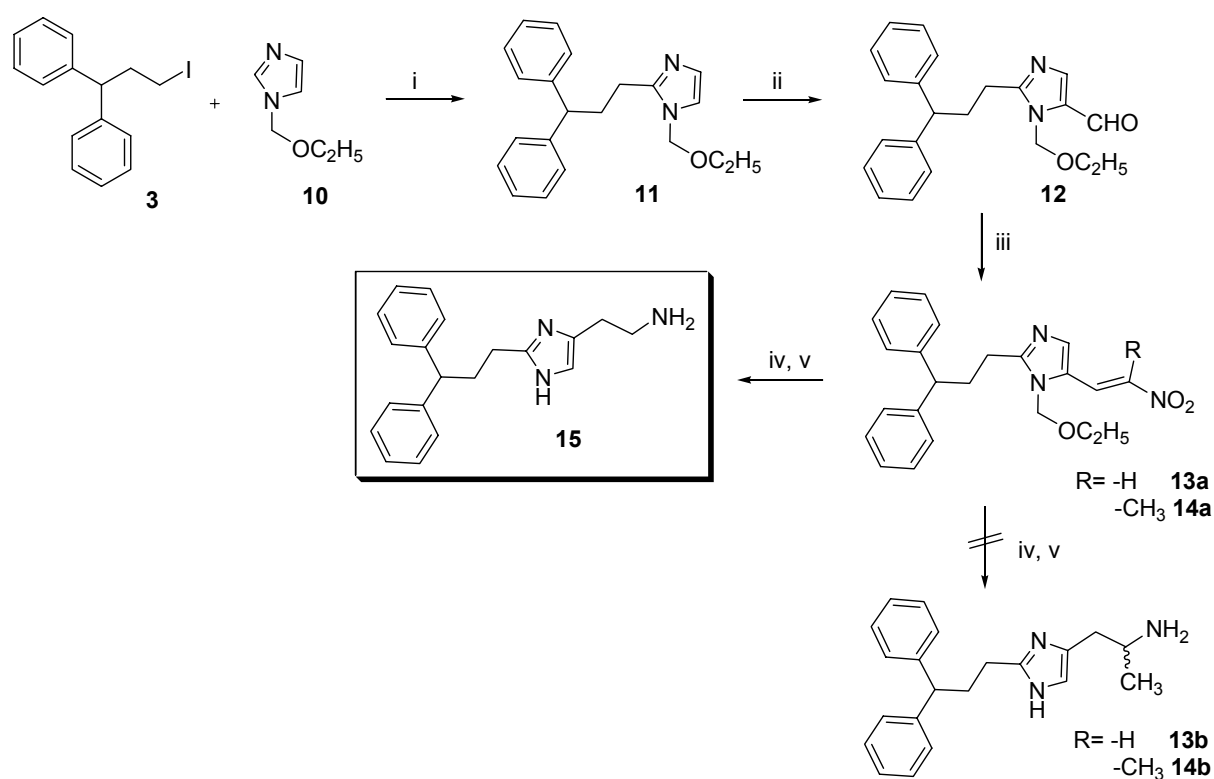


Abb. 2-15: i) $n\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii) $n\text{-BuLi}$, THF, DMF, $-40\text{ }^\circ\text{C}$; iii) Nitromethan, bzw. Nitroethan, Ammoniumacetat, Δ ; iv) LiAlH_4 , THF, 6 h reflux; v) 5-6 N HCl , Δ

Als Schutzgruppe der Wahl entpuppte sich die Diethylaminomethyl-Gruppe,¹³⁰ die man leicht mittels wässrigem Formaldehyd und Diethylamin in das Imidazol einführen kann. Lithiierung mit $n\text{-BuLi}$ und anschließende Reaktion mit dem Iodid führen zu einer ca. 23 %igen Umsetzung zu dem gewünschten Produkt. Die saure Aufarbeitung eliminiert die Schutzgruppe, so dass man das ungeschützte Diphenylpropylimidazol **6** erhält.

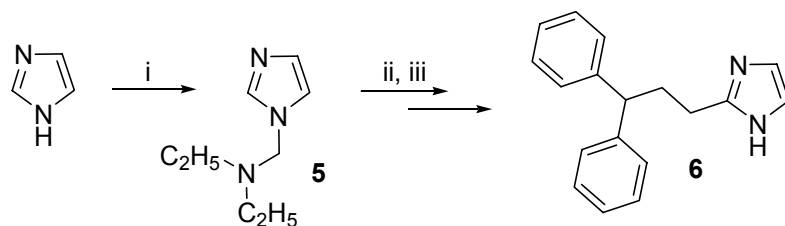


Abb. 2-16: i) HCHO ($w = 37\%$) aq, NaOH , HNEt_2 ; ii) $n\text{-BuLi}$, $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 1-Iod-3,3-diphenylpropan; iii) 2 M HCl , RT

Zur Einführung der Seitenkette war nun wiederum die Blockierung der freien NH-Funktion des Imidazolringes notwendig. Nach umfangreichen Untersuchungen mit 2-Phenylimidazol fiel die Wahl auf die Dimethylaminosulfamoyl-Schutzgruppe. Im Gegensatz zu deren beschränkter Einsetzbarkeit bei Lithierungen in Position 2 des Imidazols kann bei 2-substituierten Imidazolen in Position 5 ein hoher Lithierungsgrad von mehr als 90 % erreicht werden, wie eigene Untersuchungen an Phenylimidazolen gezeigt haben (siehe auch **Kap. 2.10.2**).

Um die mehrstufige und verlustreiche Seitenkettengenerierung mittels *Henry*-Reaktion zu umgehen, wurde nun nach Alternativmethoden gesucht. Gute Resultate erbrachte die Verwendung von Ethylenoxid (siehe **Kap. 2-10**), das in wenig THF einkondensiert, und nach Lithierung des Imidazols in einer Portion dazugegeben wurde.¹³³

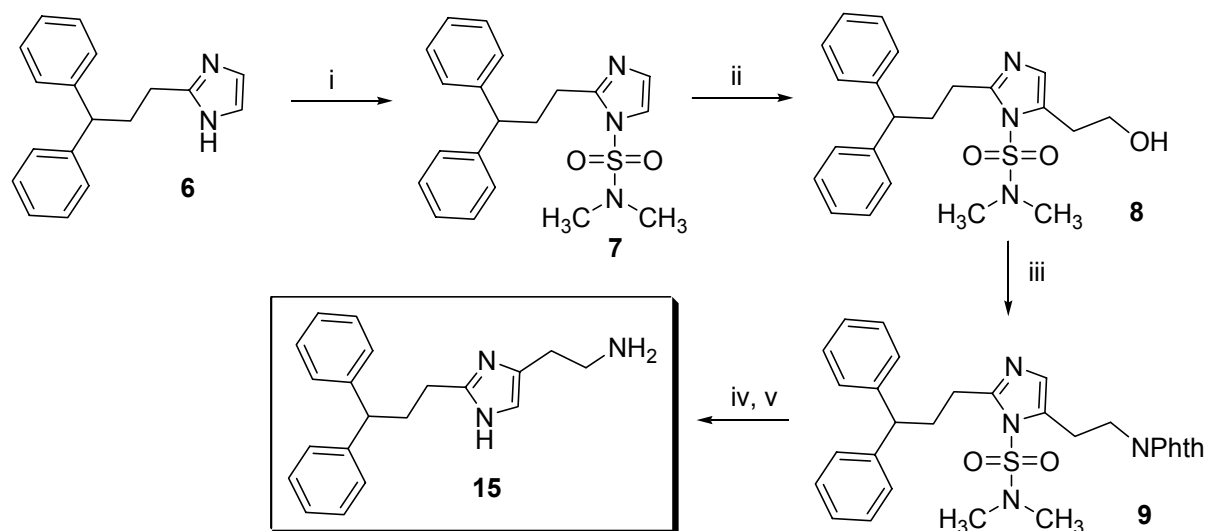


Abb. 2-17: i) N,N -Dimethylsulfamoylchlorid, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; ii) $n\text{-BuLi}$, THF, Ethylenoxid, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; iii) Phthalimid, TPP, DIAD, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$; iv) $\text{H}_5\text{N}_2\text{OH}$, EtOH, v) 2 N HCl , Δ

Ethylenoxid ist ein starkes und reaktives Elektrophil, das unter gegebenen Bedingungen unter Ringöffnung mit der Imidazolverbindung zum entsprechenden Hydroxyethyl-Derivat abreagiert. Als Standard-Lithierungsmittel wurde $n\text{-BuLi}$ herangezogen. Die Verwendung von sec-BuLi oder Phenyllithium erbrachte keine Vorteile.

Zur Darstellung des primären Amins wurde eine *Mitsunobu*-Reaktion mit Phthalimid und anschließender Hydrazinolyse gewählt. Unter *Mitsunobu*-Bedingungen kann aus der alkoholischen Funktion bequem das Phthalimid-Derivat gewonnen werden.¹³⁴

Der Alkohol reagiert in Gegenwart eines Azodicarbonsäureesters, wie z.B. DIAD, Diisopropylazodicarboxylat oder DEAD, Diethylazodicarboxylat und Triaryl- oder Trialkylphosphinen mit leicht sauren Verbindungen, wie Phenolen, Imiden, Thioamiden, β -Ketosäureestern, Phosphorsäureestern, HN_3 etc. zum entsprechenden Substitutionsprodukt. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in THF bei Temperaturen zwischen 0-5 °C unter striktem H_2O -Ausschluss durchgeführt.

Im ersten Schritt der *Mitsunobu*-Reaktion reagiert Triphenylphosphin mit dem Azodicarbonsäureester und dem Phthalimid zu einem Hydrazophosphonium-Salz und dem deprotonierten Imin. Das Hydrazophosphonium-Salz bildet nun mit dem Alkohol unter Abspaltung von Hydrazodicarbonsäureester das Alkoxyphosphonium-Salz, das mit dem stark nukleophilen Phthalimid-Anion zum gewünschten Produkt koppelt. Als Abgangsgruppe fungiert Triphenylphosphinoxid, das als weiteres Produkt der Reaktion entsteht. Ausschlaggebend für dessen gute Abgangsgruppeneigenschaft ist die starke Tendenz zur Ausbildung einer stabilen Phosphor-Sauerstoff-Doppelbindung. **Abb. 2-18** zeigt schematisch den Reaktionsmechanismus der *Mitsunobu*-Reaktion.

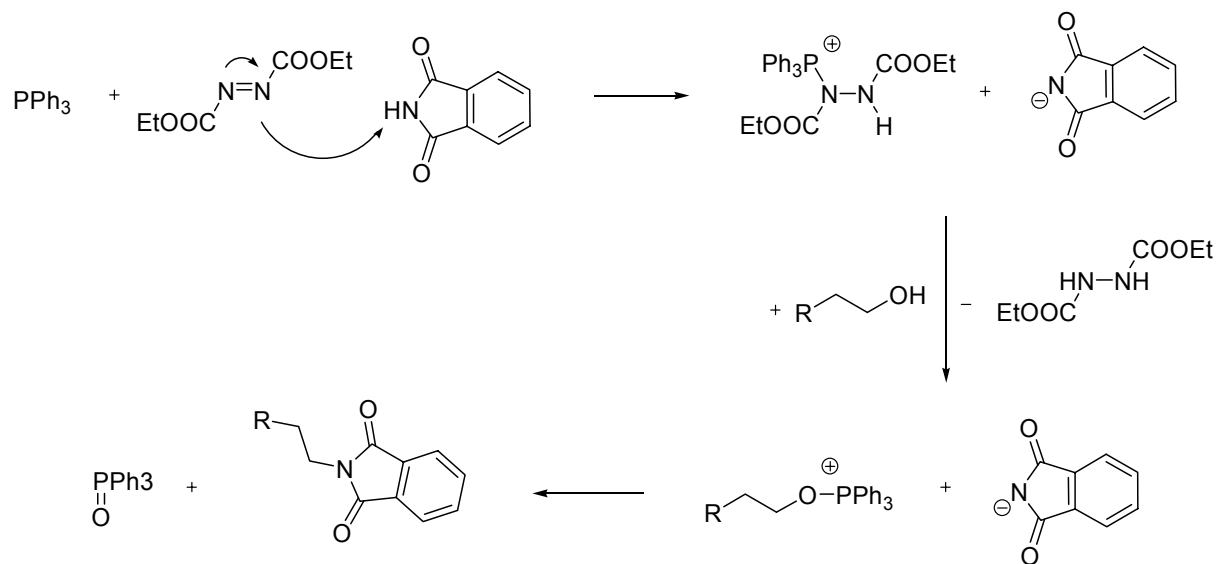


Abb. 2-18: Mechanismus der *Mitsunobu*-Reaktion

Als Methode der Wahl zur Substitution der N^{β} -Position des Histaprodifens erwies sich die Umsetzung mit den entsprechenden Aldehyden zum Imin und anschließende Reduktion zum sekundären Amin mit NaBH_4 (reduktive Aminierung). Leider ließen sich nicht alle gewünschten Kopplungsverbindungen mit einer endständigen Aldehydfunktion darstellen, so

dass es zweckmäßig erschien, den 2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazolylacetaldehyd zu synthetisieren und mit den stabileren Aminen der Kopplungsgruppen umzusetzen.

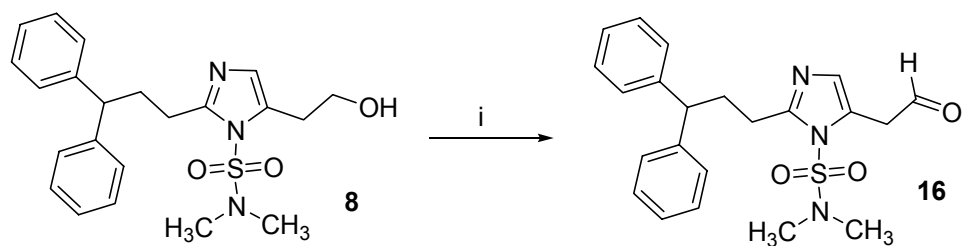


Abb. 2-19: i) CH_2Cl_2 , $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , $-55\text{ }^\circ\text{C}$

Der synthetische Zugang zum benötigten Aldehyd war aus dem korrespondierenden Alkohol mittels *Swern*-Oxidation bei tiefen Temperaturen und unter schonender Aufarbeitung möglich.^{135,136}

Zu beachten ist, dass der Aldehyd in Lösung zu Zersetzung bzw. Polymerisation neigt und aus diesem Grund zügig säulenchromatographisch aufgereinigt und getrocknet werden muss.

2.4 Synthese der Kopplungsverbindungen

Die Darstellung der Kopplungsverbindungen konnte ausgehend von käuflichen Vorstufen oder durch geeignete Zyklisierungsreaktionen durchgeführt werden.

2.4.1 Darstellung der Benzimidazole

Zur Synthese des Benzimidazolcarbaldehyds wurde zunächst handelsübliches Benzimidazol mit einer Triphenylmethyl-Schutzgruppe versehen, da sich die Tritylierung bei der Einführung kleiner Substituenten in den Imidazolring bewährt hat. Nach Lithiierung bei 0 bis 10 °C wurde mit wasserfreiem DMF gequench und der entsprechende Carbaldehyd **25** in sehr guter Ausbeute von etwa 90 % der Th. erhalten.

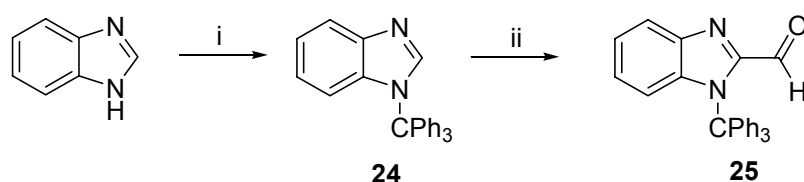


Abb. 2-20: i) Trt-Cl, NEt₃, CH₂Cl₂; ii) *n*-BuLi, DMF, 0-10 °C

Zur Einführung der gewünschten C-2-Seitenkette boten sich zwei synthetische Wege an. Zum einen die Lithiierung der Methylgruppe des geschützten 2-Methylbenzimidazols bei tiefen Temperaturen und anschließende Reaktion mit Ethylformiat; wässrige Aufarbeitung führt zum Benzimidazolylacetaldehyd **27**.¹³⁷

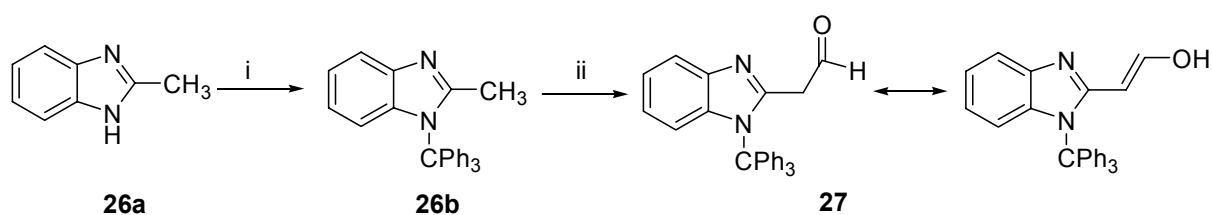


Abb. 2-21: i) Trt-Cl, NEt₃, CH₂Cl₂; ii) *n*-BuLi, TMEDA, Ethylformiat, -78 °C

Der tritylierte Benzimidazolacetaldehyd weist allerdings schlechte Lösungseigenschaften in den gängigen Lösemitteln auf, so dass der Versuch einer Umsetzung mit der Histaprodifen-Base nicht zum gewünschten Kopplungsprodukt führte.

Die andere Variante beinhaltet die Reduktion des kommerziell erhältlichen Benzimidazolylacetonitrils zum entsprechenden Benzimidazolethanamin (**Abb. 2-22**).

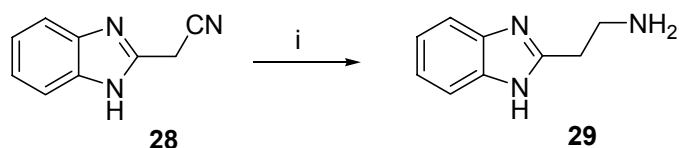


Abb. 2-22: i) LiAlH_4 , THF, reflux 12 h

Analog zur Darstellung des Acetaldehyds konnte das entsprechende 2-Methyl-Benzimidazol in Analogie zu *Katritzki et al.*¹³⁸ mit Paraformaldehyd in THF geschützt und danach mit zwei Äquivalenten *tert*-BuLi an der Methylgruppe lithiiert werden. Zugabe von einem Überschuss Ethylenoxid und saure Aufarbeitung führt zur Hydroxypropyl-Verbindung, die entweder mittels *Swern*-Oxidation zum Aldehyd oxidiert werden kann, oder über das *Mitsunobu*-Standard-Procedere in das Phthalimid bzw. primäre Amin überführt wird. Das unsubstituierte Benzimidazolpropanal **32** besitzt günstigere Lösungseigenschaften als **27** und konnte in guter Ausbeute mit Histaprodifen umgesetzt werden.

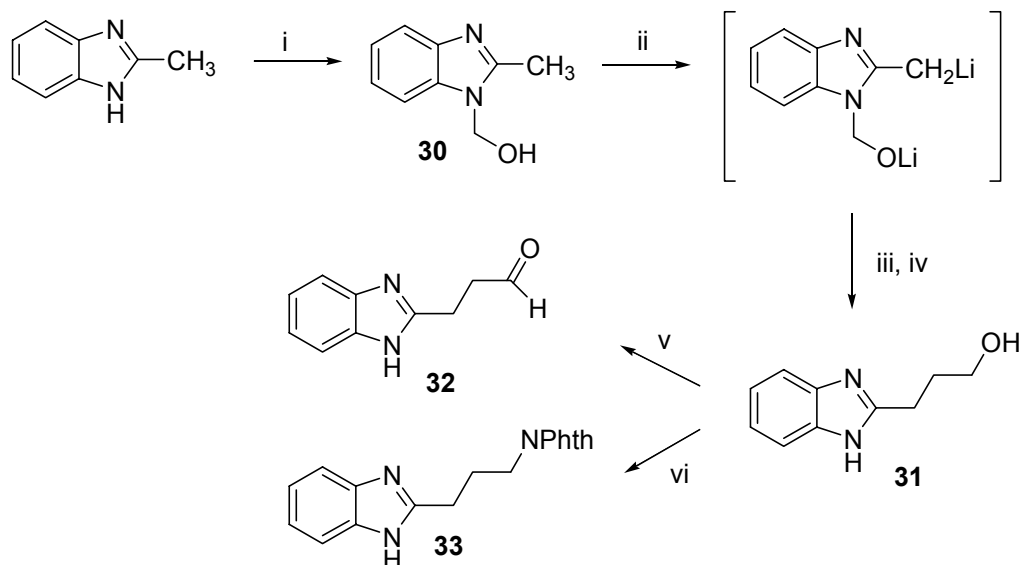


Abb. 2-23: i) $(\text{HCHO})_n$, THF, RT; ii) 2 eq. *tert*-BuLi, -78°C , THF; iii) Ethylenoxid; iv) 2 M HCl; v) CH_2Cl_2 , $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 ; vi) TPP, DEAD, Phthalimid, THF, 0°C

Das Benzimidazolylbutanamin musste in Ermangelung käuflicher Vorstufen aus *o*-Phenylendiamin und der entsprechenden 5-Chlor-1-pentansäure im Sinne einer *Phillips*-Reaktion zyklisiert werden. Die Zyklisierung findet in stark saurem Milieu statt ($4\text{--}5\text{ M HCl}_{\text{aq}}$) und das Produkt wird durch Neutralisation der Lösung mit Ammoniak ausgefällt. Die resultierende Chlorbutyl-Verbindung ist instabil und sollte deshalb zügig mittels wässriger NaOH in die Hydroxybutyl-Verbindung **34** überführt werden.^{139,140}

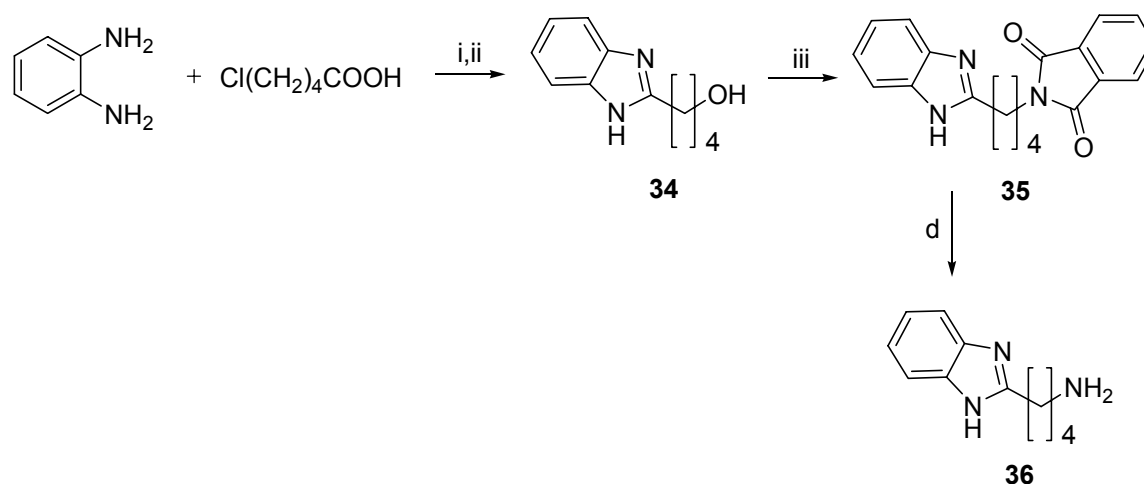


Abb. 2-24: i) 5 M HCl, D; ii) 2M NaOH, 40 °C; iii) DIAD, TPP, Phthalimid;
iv) $\text{H}_5\text{N}_2\text{OH}$, EtOH, dann 2 M HCl, reflux

Verbindung **34** wird einer Reaktion mit Phthalimid unter *Mitsunobu*-Bedingungen unterzogen. Anschließende Hydrazinolyse und saure Hydrolyse führt zum gewünschten Benzimidazolylbutanamin (**36**).

2.4.2 Darstellung der Indolalkylamine

Indol-3-carbaldehyd und Tryptamin sowie deren 5-Methoxy-Analoga sind kommerziell erhältlich; es mussten also lediglich die Indolverbindungen mit C-3, bzw. C-4-Seitenkette synthetisiert werden.

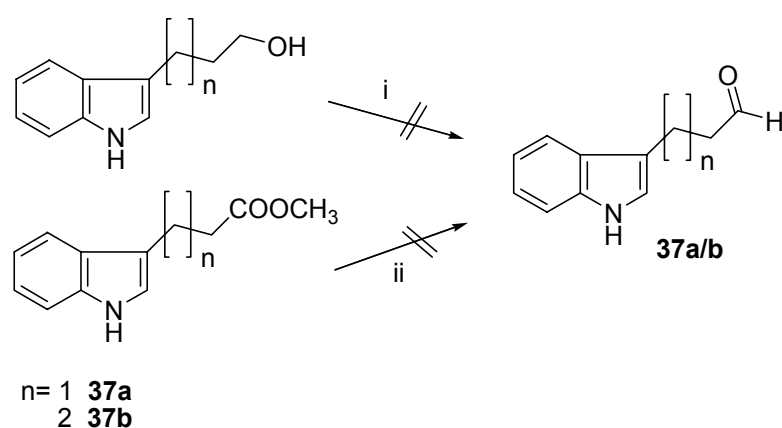


Abb. 2-25: i) CH_2Cl_2 , $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 ;
ii) DIBALH, Hexan/Toluol, RT

Auf eine Darstellung der Indolalkyl-Verbindungen mit endständiger Aldehydgruppe musste verzichtet werden, da ihre hohe Reaktivität zu schneller Polymerisation führt. Auch unter

milden Reaktionsbedingungen und bei tiefen Temperaturen konnten die Indolylalkane nicht in ausreichender Reinheit isoliert werden.

Es wurde daher die Synthese der Indolylalkylamine, ausgehend von käuflicher 3-(Indol-3-yl)propionsäure und 4-(Indol-3-yl)buttersäure, vorgezogen.

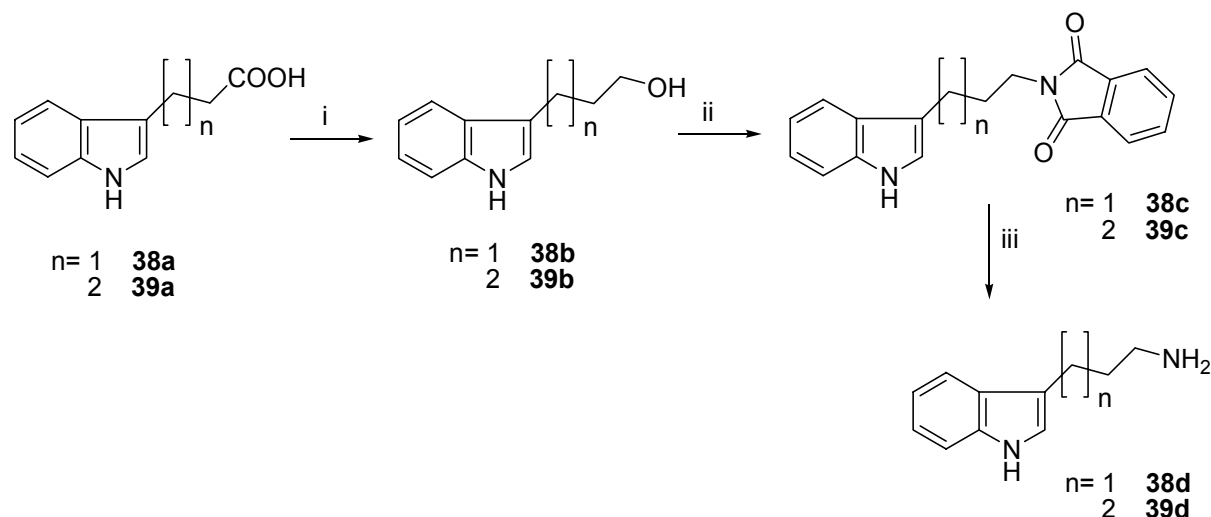


Abb. 2-26: i) LiAlH_4 , THF, reflux 6 h; ii) DIAD, TPP, Phthalimid; iii) $\text{H}_5\text{N}_2\text{OH}$, EtOH, dann 2 M HCl

Die Carbonsäuren wurden mittels LiAlH_4 zum Alkohol reduziert¹⁴¹ und entsprechend dem *Mitsunobu*-Protokoll in das Phthalimid überführt. Hydrazinolyse führt zu den entsprechenden Alkylaminen.

2.4.3 Darstellung der Benzothiazole

Die Synthese der Benzothiazol-Kopplungsgruppen gelang ausgehend von käuflichem o-Aminothiophenol, Benzothiazol und 2-Methylbenzothiazol. Zunächst wurde versucht, ω -Chloralkylbenzothiazole aus o-Aminothiophenol und dem entsprechenden ω -Chloroalkyl-carbonsäurechlorid nach *Abayeh et al.*¹⁴² zu generieren. Bedauerlicherweise ließ sich die Vorschrift nicht reproduzieren, bzw. auf längerkettige Carbonsäurechloride nicht anwenden.

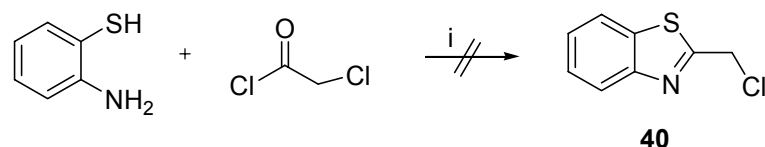


Abb. 2-27: i) NEt_3 , EtOAc

Zur Einführung einer Carbaldehyd-Funktion wurde Benzothiazol in Anlehnung an *Gilman*¹⁴³ bei tiefen Temperaturen in Diethylether lithiiert und mit Ethylformiat versetzt.

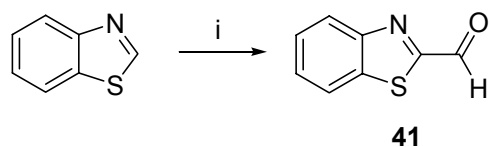


Abb. 2-28: i) *n*-BuLi, DMF, -78 °C

Saure Aufarbeitung führt in guten Ausbeuten zum gewünschten Benzothiazol-2-carbaldehyd (**41**).

Die Synthese von Benzothiazolylalkyl-Verbindungen mit endständiger Aldehyd-Funktionalität ließ sich in Analogie zu den Indolverbindungen nicht durchführen. Auch hier verhinderte eine rasche Degradierung des Produktes, sichtbar durch die sekundenschnelle Verfärbung des Reaktionsansatzes von gelb über rot nach schwarz, eine Isolation des Aldehyds.

Die Darstellung des Benzothiazolyethanamins gelang schließlich durch eine Reaktion von *o*-Aminothiophenol und Malonsäuredinitril,^{144,145} das durch LiAlH₄ zum primären Amin **43** reduziert werden konnte.

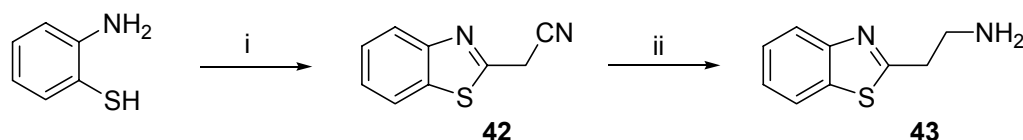


Abb. 2-29: i) NCCH₂CN, CH₃COOH; ii) LiAlH₄, THF

Die Einführung einer C-3-Seitenkette kann durch Lithiierung von 2-Methylbenzothiazol bei tiefen Temperaturen und Umsetzung mit Ethylenoxid erreicht werden. Die alkoholische Funktion wurde in das entsprechende Phthalimid **47** überführt, aus dem nach Hydrazinolyse und saurer Hydrolyse das Amin **48** gewonnen wurde.

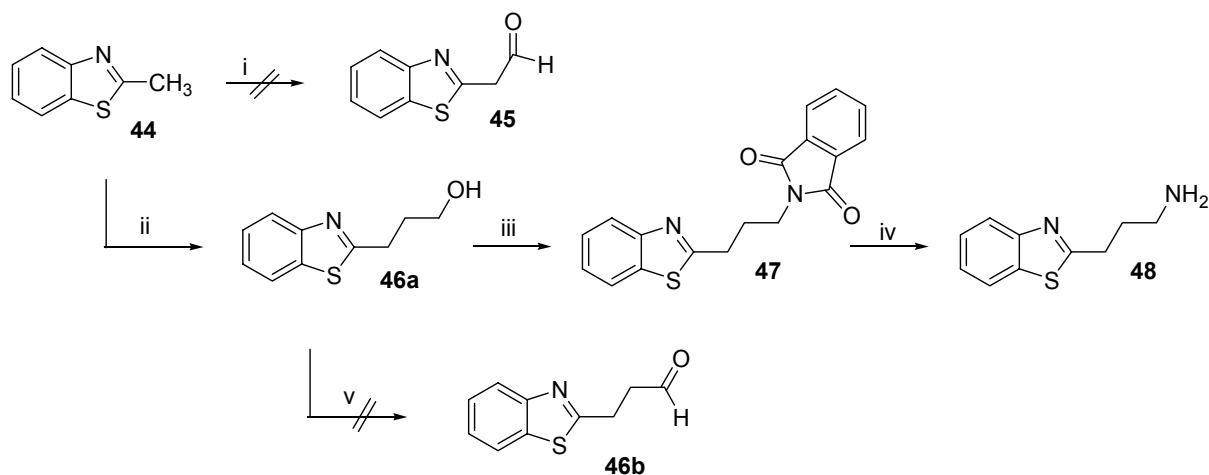


Abb. 2-30: i) *n*-BuLi, TMEDA, -78 °C, Ethylformiat; ii) *n*-BuLi, TMEDA, -78 °C, Ethylenoxid; iii) DEAD, TPP, Phthalimid; iv) H₅N₂OH, EtOH, dann 2 M HCl; v), CH₂Cl₂, (COCl)₂, DMSO, NEt₃, -60 °C

2.4.4 Darstellung der Thiazole und Benzothiazole

Käufliches 2-Bromthiazol wurde mittels *n*-BuLi und DMF in den Thiazol-2-carbaldehyd überführt,^{146,147} aus dem mit Nitromethan und wasserfreiem Ammoniumacetat das 2-(2-Nitrovinyl)thiazol (**49c**) synthetisiert wurde. Anschließende Reduktion mit LiAlH₄ in siedendem THF führte zum 2-(2-Aminoethyl)thiazol, das ohne Aufreinigung für die weiteren Reaktionsschritte verwendet werden konnte. Die Ausbeute war mit 36 % d. Th. eher gering.

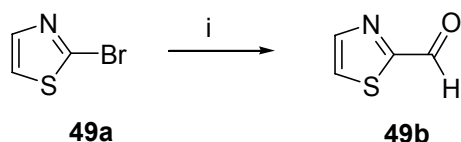


Abb. 2-31: i) *n*-BuLi, THF, -78 °C, DMF

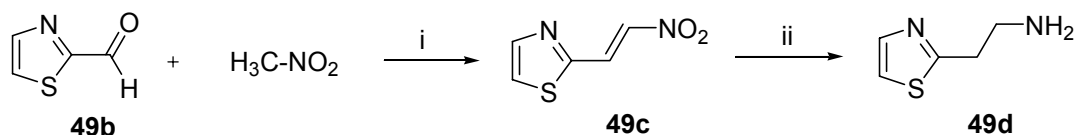


Abb. 2-32: i) Ammoniumacetat, Δ; ii) LiAlH₄, THF, reflux, 5 h

Das käufliche 2-(5-Methylthiazol-4-yl)ethanol wurde für mehrere Stunden mit siedender Bromwasserstoffsäure zum entsprechenden 2-Bromethyl-Derivat **50b** umgesetzt. Das Produkt wurde einer *Gabriel*-Synthese mit Phthalimid-Kalium unterzogen, was zum 2-(2-(5-Methylthiazol-4-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion (**51a**) führte, das wiederum mittels einer Mischung aus Hydrazinhydrat und EtOH in das primäre Amin **52** überführt werden konnte.

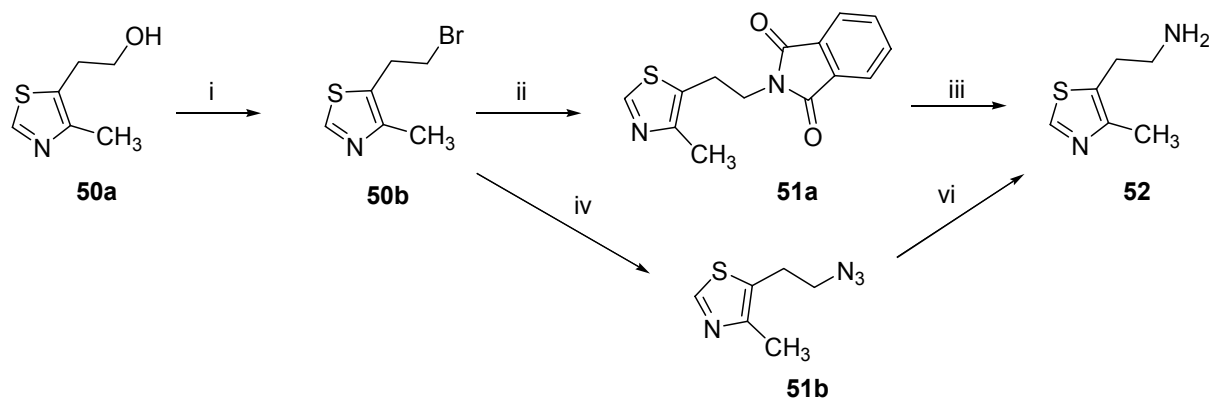


Abb. 2-33: i) HBr (*w* = 47 %), reflux; ii) Phthalimid-Kalium, DMF, 60 °C; iii) H₅N₂OH, EtOH, dann 2 M HCl, reflux; iv) DMF, NaN₃, 60 °C; vi) Pyridin, PPh₃, NH₃/H₂O

Alternativ wurde **50b** in DMF mit NaN_3 versetzt und nach mehrstündiger Reaktion bei erhöhter Temperatur zum Azid **51b** umgesetzt. Das Azid konnte nach grober Aufreinigung mit Triphenylphosphin und wässrigem Ammoniak in guten Ausbeuten von 80 % d. Th. zum primären Amin reduziert werden. Nachteil dieser Synthesevariante ist die extrem lange Reaktionszeit von bis zu vier Tagen.¹⁴⁸

Ausgehend von 2-Phenylthiazol-4-carbaldehyd konnte das entsprechende Ethanamin in zwei Schritten dargestellt werden. Reaktion mit Nitromethan und wasserfreiem Ammoniumacetat führte in 84 %iger Ausbeute zum Nitroethen **54**, das mit LiAlH_4 zum Amin reduziert werden konnte.

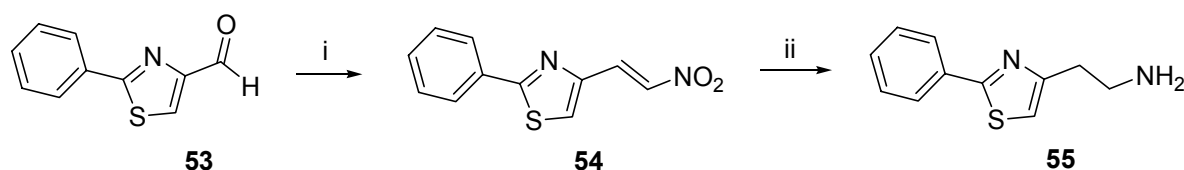


Abb. 2-34: i) H_3CNO_2 , Ammoniumacetat, reflux 3 h; ii) LiAlH_4 , THF, reflux, 6 h

Das stellungsisomere 2-(4-Phenylthiazol-2-yl)ethanamin wurde aus kommerziell erhältlichem 2-(4-Phenylthiazol-2-yl)acetamid durch Reduktion mit LiAlH_4 dargestellt. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Eduktes in THF musste in Suspension gearbeitet werden, was Reaktionszeiten bis zu 18 Stunden notwendig machte.

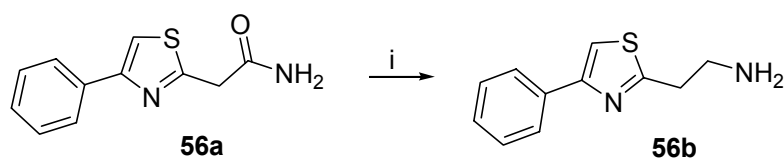


Abb. 2-35: i) LiAlH_4 , THF, reflux, 12 -18 h

Aus Bioisosterie-Überlegungen heraus sollte noch das 5-(2-Aminoethyl)thiazol-2-amin als Kopplungspartner für Histaprodifen synthetisiert werden. Die 2-Aminothiazol-Partialstruktur weist im direkten Vergleich zum Imidazolring ähnliche elektronische und räumliche Eigenschaften auf. Somit könnte diese Struktur einen bioisosteren Ersatz für eine Imidazolylalkyl-Gruppe darstellen. Ausgehend von Ethyl-2-(2-aminothiazol-5-yl)acetat musste zuerst eine reduktionsstabile Schutzgruppe in das heterozyklisch gebundene Amin eingeführt werden. Als Schutzgruppe der Wahl fungierte wiederum Triphenylmethan, da sich das tritylierte Produkt gut aufreinigen ließ und die nachfolgende Reduktion problemlos überstand. Im nächsten Schritt wurde der endständige Ester mit LiAlH_4 zum Alkohol reduziert, der nach der *Mitsunobu*-Standardmethode in zwei Schritten in das primäre Amin

überführt werden konnte. Um in der folgenden Kopplungsreaktion eine Reaktion mit dem zyklisch gebundenen Amin zu vermeiden, wurde die Trityl-Schutzgruppe beibehalten und erst nach der Umsetzung mit 2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazolylacetaldehyd abgespalten.

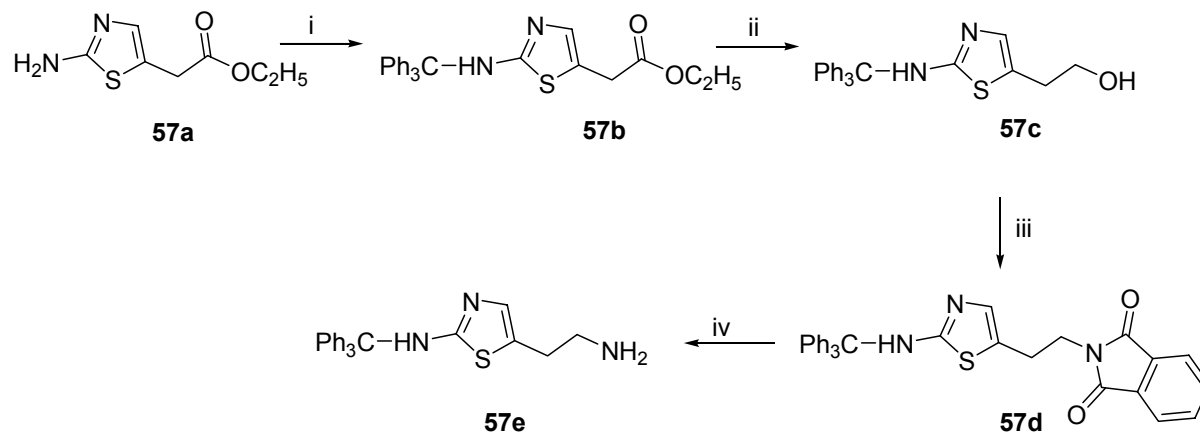


Abb. 2-36: i) Trt-Cl, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; ii) LiAlH_4 , THF; iii) Phthalimid, DEAD, THF; iv) $\text{H}_5\text{N}_2\text{OH}$, EtOH, Δ

2.4.5 Darstellung der Benzotriazole

Die Synthese der Benzotriazole geht von käuflichem 1*H*-1,2,3-Benzotriazol aus, das entsprechend **Abb. 2-37a / b** mit 2-(2-Bromethyl)isoindolin-1,3-dion bzw. 2-(4-Brombutyl)-isoindolin-1,3-dion umgesetzt wird. Interessanterweise erhält man bei dieser Reaktion zwei isomere Produkte in vergleichbarer Ausbeute, das 2-(2-Benzotriazol-1-ylalkyl)isoindol-1,3-dion (**60a / 62a**) und das 2-(2-Benzotriazol-2-ylalkyl)isoindol-1,3-dion (**61a / 63a**). Sie können säulenchromatographisch getrennt werden.

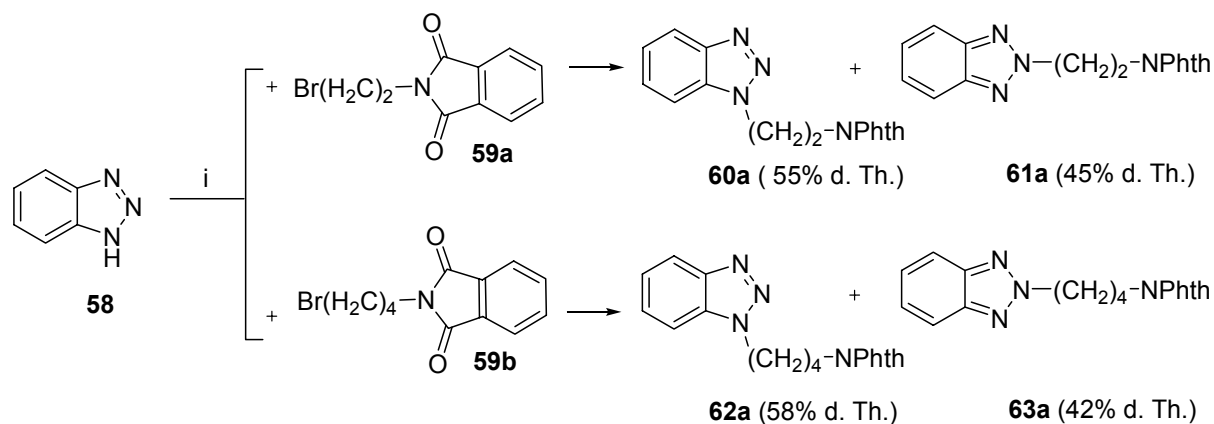


Abb. 2-37a: i) NaH, DMF, 0 °C - RT

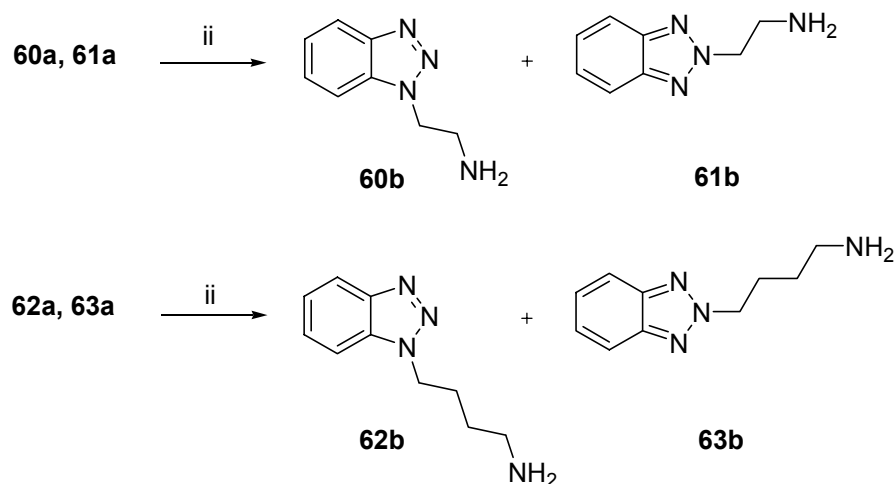


Abb. 2-37b: ii) $\text{H}_5\text{N}_2\text{OH}$, EtOH, dann 2 M HCl

Bei ausreichend groß gewählter Ansatzgröße können auf diesem Wege schließlich gleich zwei brauchbare Produkte gewonnen werden.

2.4.6 Darstellung der Triazole

Kommerziell erhältliches 1,2,4-Triazol wurde zunächst mit einer Trityl-Schutzgruppe versehen¹⁴⁹ und danach mittels Lithiierung bei -78°C und Reaktion mit DMF das entsprechende 5-Carbaldehyd-Derivat generiert.^{150,151}

Zur Einführung einer C-2-Seitenkette bot es sich an, nach Einführung einer Methylgruppe in Position 5 des Triazolringes den Acetaldehyd darzustellen. Dies gelang durch Lithiierung der Methylgruppe und Reaktion mit Ethylformiat (**Abb. 2-38**).

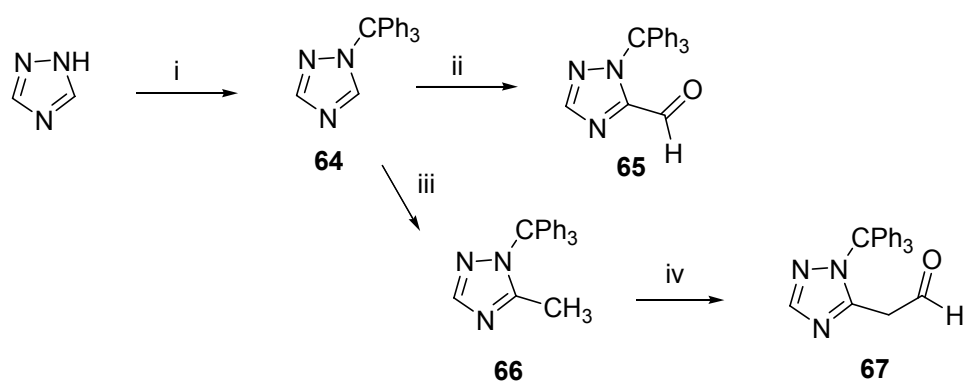


Abb. 2-38: i) Trt-Cl , NEt_3 , CH_2Cl_2 ; ii) $n\text{-BuLi}$, -78°C , THF, DMF; iii) $n\text{-BuLi}$, -78°C , $\text{CH}_3\text{-I}$, THF; iv) $n\text{-BuLi}$, -78°C , Ethylformiat, THF

Der resultierende Acetaldehyd erwies sich jedoch als reaktionsträge und zeigte schlechte Lösungseigenschaften in den meisten Lösemitteln, so dass die gewünschte Histaprodifen-Endverbindung auf diesem Wege nicht darstellbar war.

Eine Alternative stellt die Synthese des 2-(2-Trityl-2*H*-1,2,4-triazol-3-yl)ethanol mit Etylenoxid nach Lithiierung bei tiefen Temperaturen dar.

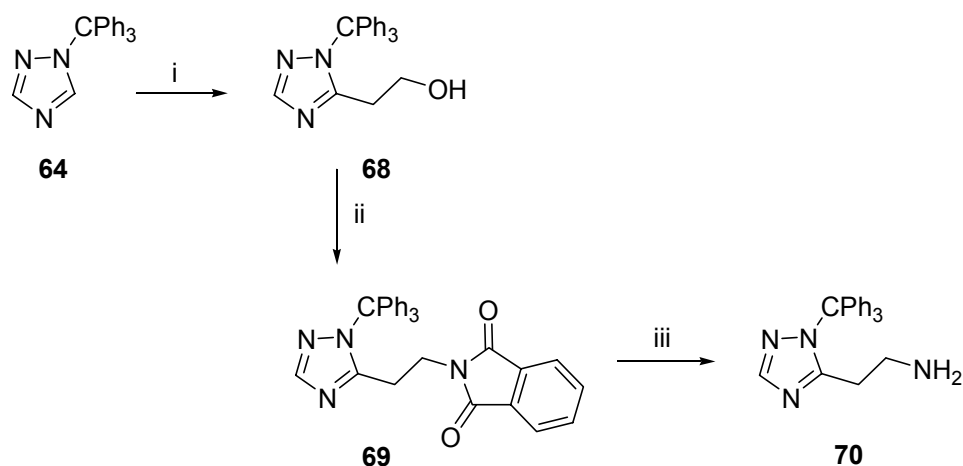
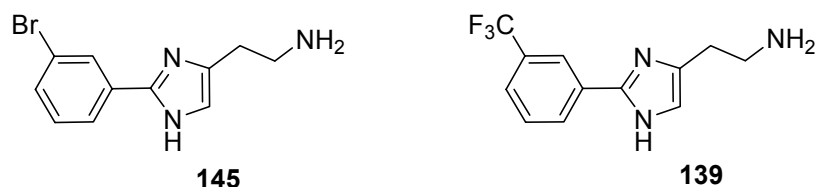


Abb. 2-39: i) *n*-BuLi, TMEDA, -78 °C, Etylenoxid; ii) DIAD, TPP, Phthalimid;
iii) H₅N₂OH, EtOH, dann 1 M HCl, 0 °C, 10 min

Die Verbindung kann nach Umsetzung in das Phthalimid-Derivat wiederum leicht in das Amin überführt werden **70**.

2.4.7 Darstellung der *meta*-substituierten 2-Phenylhistamine

Die Synthese des 3-Trifluormethyl-2-Phenylhistamins (**139**)^(a) und 3-Brom-2-Phenylhistamins (**145**) als Kopplungskomponente erfolgte entsprechend **Kap. 2.7.2**.



^(a) Die Verbindungen **145** und **139** wurden bereits bei Leschke^{62b} unter der Bezeichnung **CL 73** und **CL 77** beschrieben

2.5 Synthese der N^α -substituierten Histaprodifene

Die N^α -substituierten Histaprodifen-Derivate wurden entsprechend **Abb. 2-40** nach zwei verschiedenen Methoden synthetisiert. Ausgehend von Histaprodifen führte die Umsetzung mit dem korrespondierenden Aldehyd und anschließende Reduktion mit NaBH_4 oder Diboran zu guten Ausbeuten der gewünschten Endverbindung (Methode 1). Allerdings führte diese Synthesevariante trotz großem Überschuss an Histaprodifen-Base verhältnismäßig oft zu Verunreinigungen in Form von zweifach alkylierten Produkten. Diese konnten jedoch säulenchromatographisch und/oder durch Umkristallisation entfernt werden.

Methode 2 beschreibt die Verwendung des 2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazolylacetaldehyds als Reaktionspartner für die heterozyklischen Alkylamine. Diese Synthesevariante erwies sich ebenfalls als brauchbar, führte allerdings zu etwas geringeren Ausbeuten und fast nie zu doppelter Alkylierung.¹⁵²

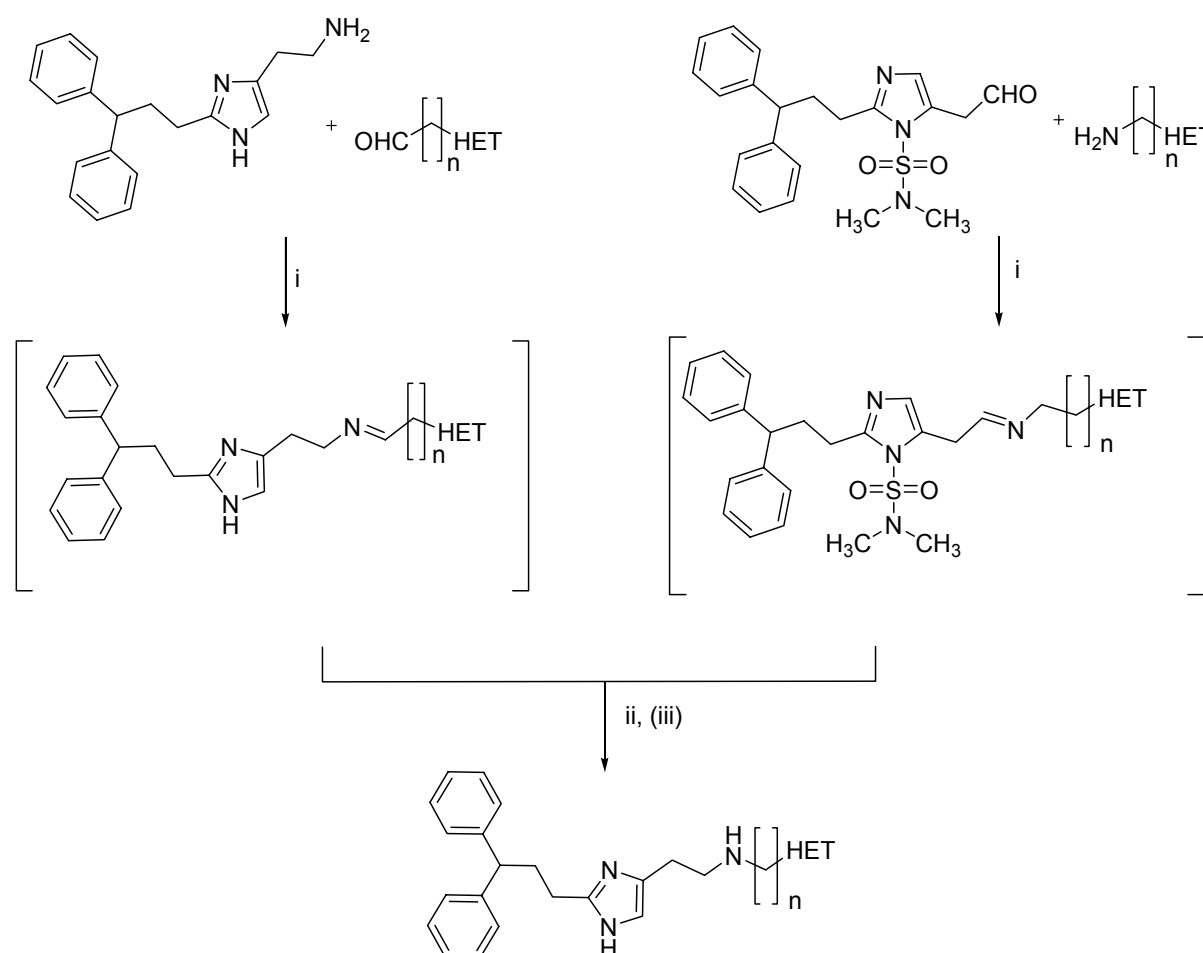
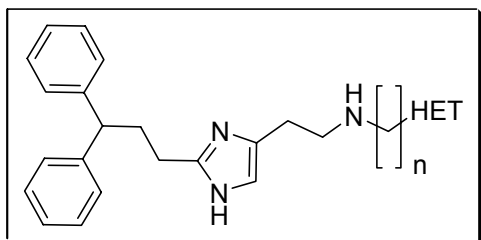


Abb. 2-40: i) MeOH, RT, 4 h; ii) NaBH_4 , RT, 1,5 h; zur Eliminierung einer Schutzgruppe zusätzlich: iii) 2 M HCl, reflux 3 h

Im Folgenden sind die synthetisierten Endverbindungen tabellarisch aufgeführt:



71	n=1	72	n=2	73	n=3	74	n=4	75	n=2	76	n= 2

Tab. 2-2: Benzimidazole und Phenylimidazol-Analoga

77	n=1	78	n=2	79	n=3	80	n=4	81	n=1	82	n= 2

Tab. 2-3: Indolderivate

83	n=1	84	n=2	85	n=3	86	n=1	87	n=2
88	n=1	89	n=2	90	n=2	91	n=2		

Tab. 2-4: Thiazole und Benzothiazole

Die Synthese von Verbindung **92** ist leider nicht erfolgreich verlaufen (**Abb. 2-41**). Nach Kopplung des primärenamins **57e** mit dem Aldehyd **16** und Reduktion des entstandenen Imins konnten dünnschichtchromatographisch zahlreiche Produkt- bzw. Fragmentflecken visualisiert werden. Die Zerstörung der Zielverbindung wurde durch den anschließenden Hydrolyseschritt zur Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe komplettiert, so dass letztendlich eine nicht näher definierte Verbindung mit der Masse 346 als Hauptprodukt isoliert werden konnte. Verbindung **92** dürfte gemäß massenspektrometrischer Analyse nur in Spuren entstanden sein.

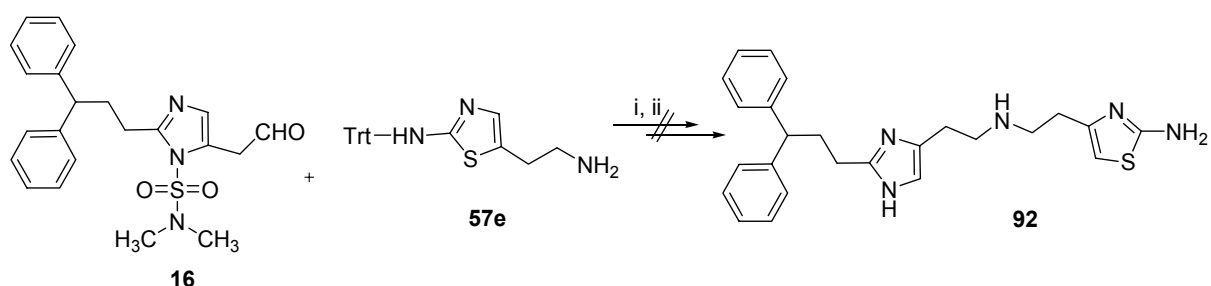
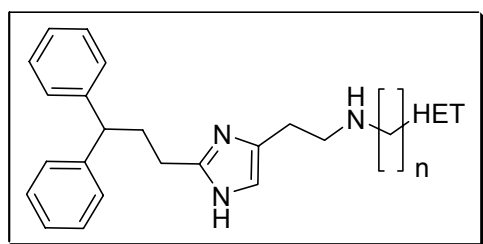


Abb. 2-41: i) NaBH₄, MeOH; ii) 2 M HCl, reflux 2 h



93	n=2	94	n=2	95	n=4	96	n=4	97	n=2	98	n= 2

Tab. 2-5: Triazole und Benzotriazole

Versuche, andere Methoden für die Kupplung an die heterozyklischen Alkylverbindungen zu entwickeln, blieben erfolglos. So konnte die bei *Menghin*¹⁰⁰ beschriebene Amidbildung mit anschließender Reduktion zum sekundären Amin bei unseren Kopplungsgruppen nicht durchgeführt werden. Als Ausgangsverbindungen dienen nach diesem Syntheschema Histaprodifen und die korrespondierende heterozyklische Alkylcarbonsäure. Die Verwendung

des zur Aktivierung der Carbonsäure eingesetzten CDI (Carbonyldiimidazol) führte in unserer Arbeitsgruppe reproduzierbar zur freien Carbonsäure und dem zyklischen Harnstoff-Derivat des Histaprodifens **99**.

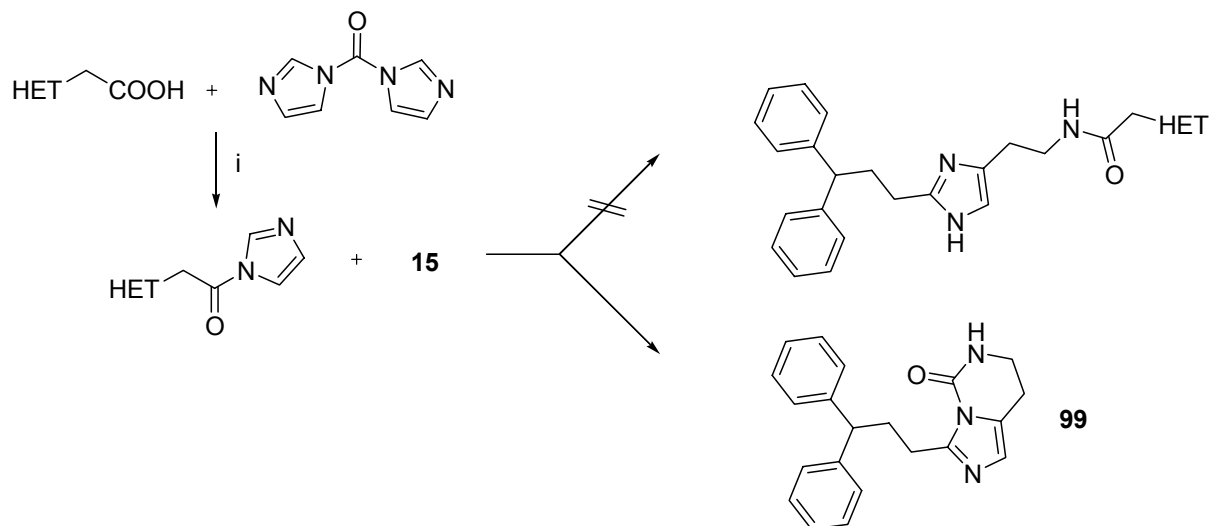


Abb. 2-42: i) THF, RT, 45 min; ii) THF, 50 °C, 2 h

Auch die Verwendung anderer Carbonsäure-Aktivatoren, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder BOP ((Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluoro-phosphat) führte nicht zum gewünschten Produkt.

2.6 Synthese der chiralen α -substituierten 2-Phenylhistamine

2.6.1 Synthese der 2-Phenylimidazole mittels modifizierter Zyklisierungsreaktion oder *Suzuki-Kopplung*

Da sich mit Hilfe der herkömmlichen Zyklisierungsreaktionen keine Histaminderivate mit einer Substitution in α -Position der Seitenkette darstellen ließen, wurde die Zielverbindung aus dem entsprechend meta-substituierten 2-Phenylimidazol synthetisiert.

Bis auf das unsubstituierte 2-Phenylimidazol ist keines der erforderlichen Imidazole kommerziell erhältlich. Es musste also eine brauchbare Methode zur Darstellung meta-substituierter 2-Phenylimidazole gefunden werden.

Imidazole lassen sich allgemein aus einem Aldehyd und Glyoxal in wässrigem Ammoniak zyklisieren.¹⁵³ Leider versagt diese Methode bei der Synthese von 2-Arylimidazolen, da bei sehr geringer Ausbeute der Zielverbindung mit einer Vielzahl von Verunreinigungen zu rechnen ist. Eine geringfügige Änderung der Reaktionsbedingungen führt zu einem Anstieg der Ausbeute auf bis zu 65 % d. Th.. Anstelle des wässrigen Ammoniaks wird die Reaktion in einer Mischung aus Eisessig und Essigsäureanhydrid durchgeführt. Als Stickstoffdonator fungiert Ammoniumacetat, das im Vergleich zu den weiteren Reaktanden in 10-fachem molaren Überschuss zugegeben wird. Man gibt dann simultan den entsprechenden Benzaldehyd und die 1,5-fach molare Menge Glyoxal-Lsg (40 % in Wasser) dazu.

Tabelle 2-6 gibt die Ausbeuten in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster des eingesetzten Benzaldehydes wider.

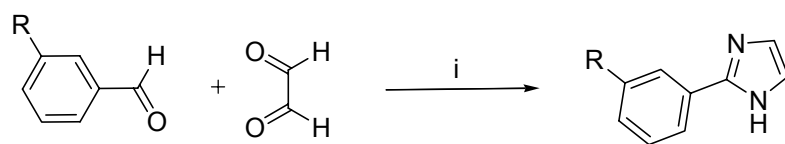


Abb. 2-43: i) NH_4OAc , HOAc / Ac_2O

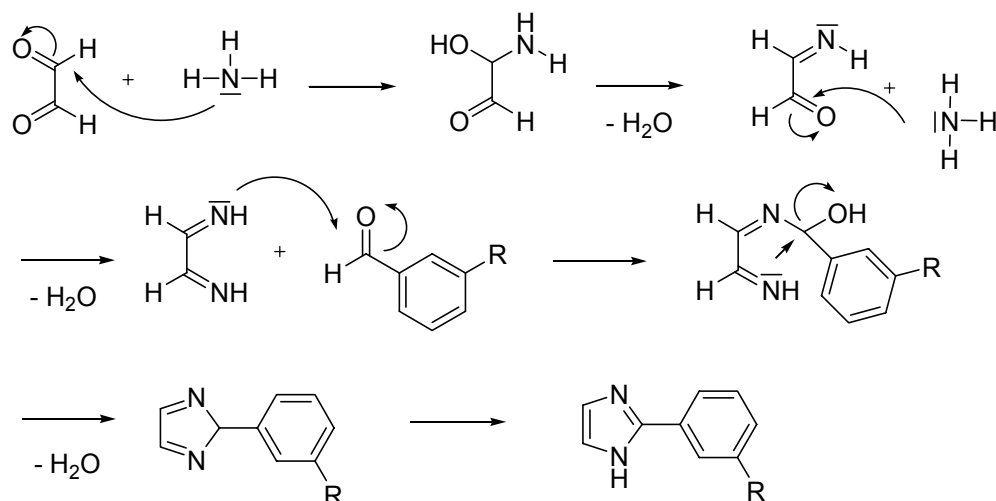


Abb. 2-44: Denkbare Mechanismus der Imidazol-Zyklisierung

Als eine weitere geeignete Methode zur Darstellung 2-substituierter Imidazole kristallisierte sich die *Suzuki*-Kopplung heraus, die in der präparativen Chemie aufgrund ihrer vielseitigen Anwendbarkeit zunehmend an Bedeutung gewinnt.¹⁵⁴

Zunächst musste der Imidazolzyklus für den oxidativen Additionsschritt halogeniert werden. Da die Reaktivität nach *Martin et al.*¹⁵⁵ und *Fu et al.*¹⁵⁶ in der Reihenfolge $\text{Cl} \ll \text{OTf} < \text{Br} < \text{I}$ zunimmt, wurde der Heterozyklus in Position 2 iodiert. Eine bequeme Strategie zur selektiven Darstellung von 2-Iodimidazol stellt die Lithiierung des Trityl-geschützten Imidazols bei Raumtemperatur und Umsetzung mit elementarem Iod in abs. THF dar. Die Reaktion verläuft nahezu quantitativ und kann alternativ auch mit NIS (*N*-Iodsuccinimid) durchgeführt werden.¹²²

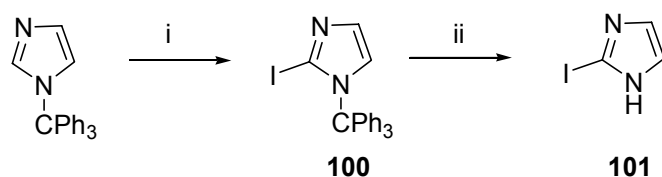


Abb. 2-45: i) *n*-BuLi, THF, I_2 ; ii) HOAc ($w = 10\%$) in MeOH, reflux 30 min

Für den folgenden Additionsschritt muss das Imidazol jedoch unbedingt entschützt werden, da eigene Versuche die Annahme bestätigten, dass der voluminöse Triphenylmethyl-Rest die $\text{sp}^2\text{-sp}^2$ -Kopplung sterisch behindert (**Abb. 2-45** und **2-46**).

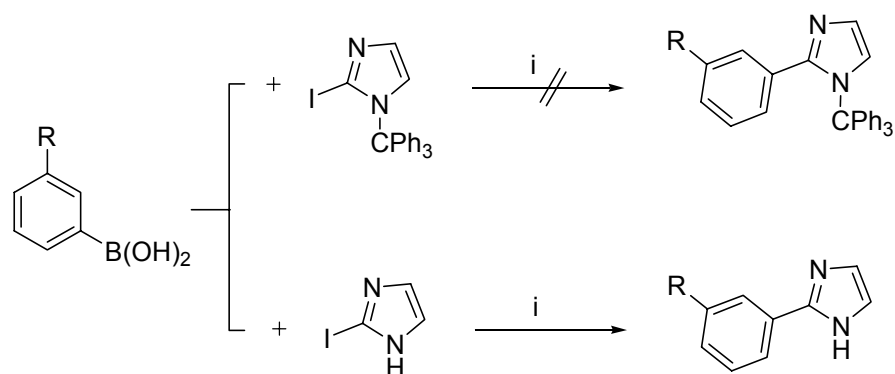


Abb. 2-46: i) 2 M Na_2CO_3 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Toluol, reflux 30 h

Tabelle 2-6 gibt Auskunft über die Ausbeuten der Imidazol-Zyklisierung in Abhängigkeit von der angewendeten Methode.

No	R	Methode 1	Methode 2	mp [Lit.]
102a	H	n.d.	86 %	148 °C [148,8 °C] ¹⁵⁷
103a	CH ₃	56 %	69 %	179-180 °C [179,3 °C] ¹⁵⁷
104a	OCH ₃	65 %	76 %	153-155 °C
105a	F	51 %	65 %	174 °C [173,2 °C] ¹⁵⁷
106a	Cl	45 %	n.d	135-136 °C [135,5 °C] ¹⁵⁷
107a	CF ₃	42 %	69 %	155-157 °C [158,4 °C] ¹⁵⁷
108a	OBn	55 %	80 %	159-161 °C
109a	NO ₂	38 %	71 %	189-191 °C [194 °C] ¹⁵⁸

Tab. 2-6

Alternativmethoden zur Synthese von 2-Phenyl- bzw. 2-Heteroarylimidazolen wurden von Klem,¹⁵⁷ Mohaammadpoor-Baltork,¹⁵⁹ Anastassiadou,¹⁶⁰ Hughey¹⁶¹ und Sezen¹⁶² beschrieben.

Sezen¹⁶² berichtet über die hochselektive C-Arylierung diverser Stickstoff-Heterozyklen mittels Iodbenzol, Pd(OAc)_2 (5 mol%), PPh_3 und MgO in Dioxan bei hohen Temperaturen. Imidazol lässt sich in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen und der Verwendung katalytischer Mengen von CuI selektiv in N-1, C-2 oder C-4-Position arylieren. Ein Upscaling der Reaktionen gelang bedauerlicherweise nicht.

Die übrigen Autoren zyklisieren zunächst das entsprechende Arylnitril mit Ethylendiamin zur Imidazolin-Verbindung, die mit diversen Oxidationsmitteln, wie Selen,¹⁵⁷ Bariumpermanganat,¹⁵⁹ $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ ¹⁶¹ oder DMSO ¹⁶⁰ zum Imidazol dehydrogeniert wird. Auch diese Variante war der oben beschriebenen Methode zur Darstellung von 2-Arylimidazol-Verbindungen im größeren Maßstab unterlegen.

2.6.2 Einführung der Seitenkette

2.6.2.1 Darstellung racemischer α -alkylierter 2-Phenylhistamine

Unerwarteterweise ergaben sich Probleme bei der Einführung der Dimethylaminosulfamoyl (DMAS)-Schutzgruppe in Phenylimidazole mit den elektronenziehenden Substituenten $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$ und $-\text{NO}_2$ in *meta*-Position des Phenylringes (**Abb. 2-47**). Der aus diesem Substitutionsmuster resultierende $-M$ -Effekt scheint den Imidazolkern für einen nukleophilen Angriff der Schutzgruppe zu deaktivieren. Versuche, andere Schutzgruppen, wie den Mesyl-, Methoxymethyl- oder Diethylaminomethyl-Rest einzuführen, schlugen ebenfalls fehl.

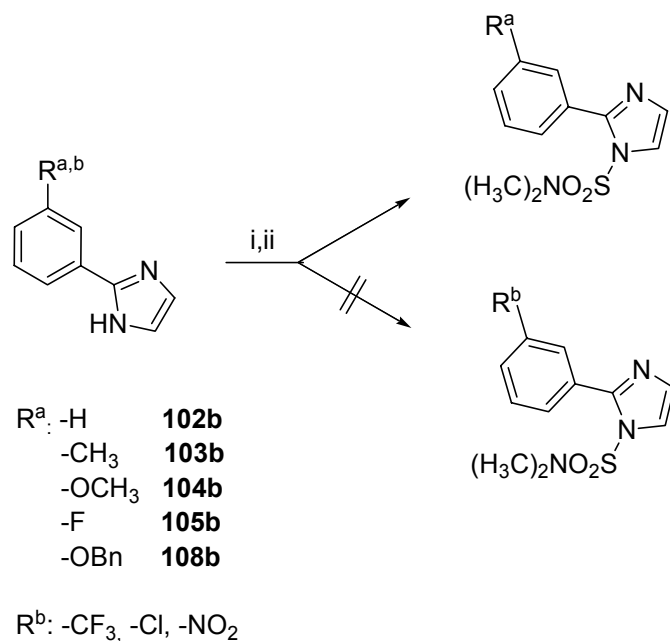


Abb. 2-47: i) NaH , DMF ; ii) $\text{ClSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Die beschriebenen Probleme waren bei der Analogverbindung mit *meta*-Fluor-Substitution nicht aufgetreten. Aufgrund der präparativen Schwierigkeiten wurde auf die Darstellung der Endverbindungen mit Chlor- und Nitro-Substitution verzichtet. Für das 2-(3-Trifluormethyl)-

phenylimidazol-Derivat musste jedoch im Hinblick auf die zu erwartende hohe Wirksamkeit der Endverbindung ein Alternativweg gefunden werden.

Die vorläufige Synthesestrategie zur Einführung eines Alkylrestes in die α -Position der Ethylenamin-Seitenkette beinhaltet die Formylierung des Imidazolringes in Position 5 (siehe Machbarkeitsstudie **Kap. 2.10**). Diese Reaktion kann bequem mit *n*-Butyllithium in THF und DMF als Elektrophil durchgeführt werden und führt zu hohen Ausbeuten des gewünschten Produkts. Das formylierte Imidazol wird danach einer *Henry*-Reaktion^{163,164,165} unterworfen, wodurch das entsprechende Nitroethen generiert werden kann. In Abhängigkeit vom eingesetzten Nitroalkan erhält man verschieden lange Alkylreste in der Seitenkette. Im letzten Schritt wird die Verbindung entschützt und die Doppelbindung zusammen mit der endständigen Nitrogruppe in einem Schritt mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert.^{166,167}

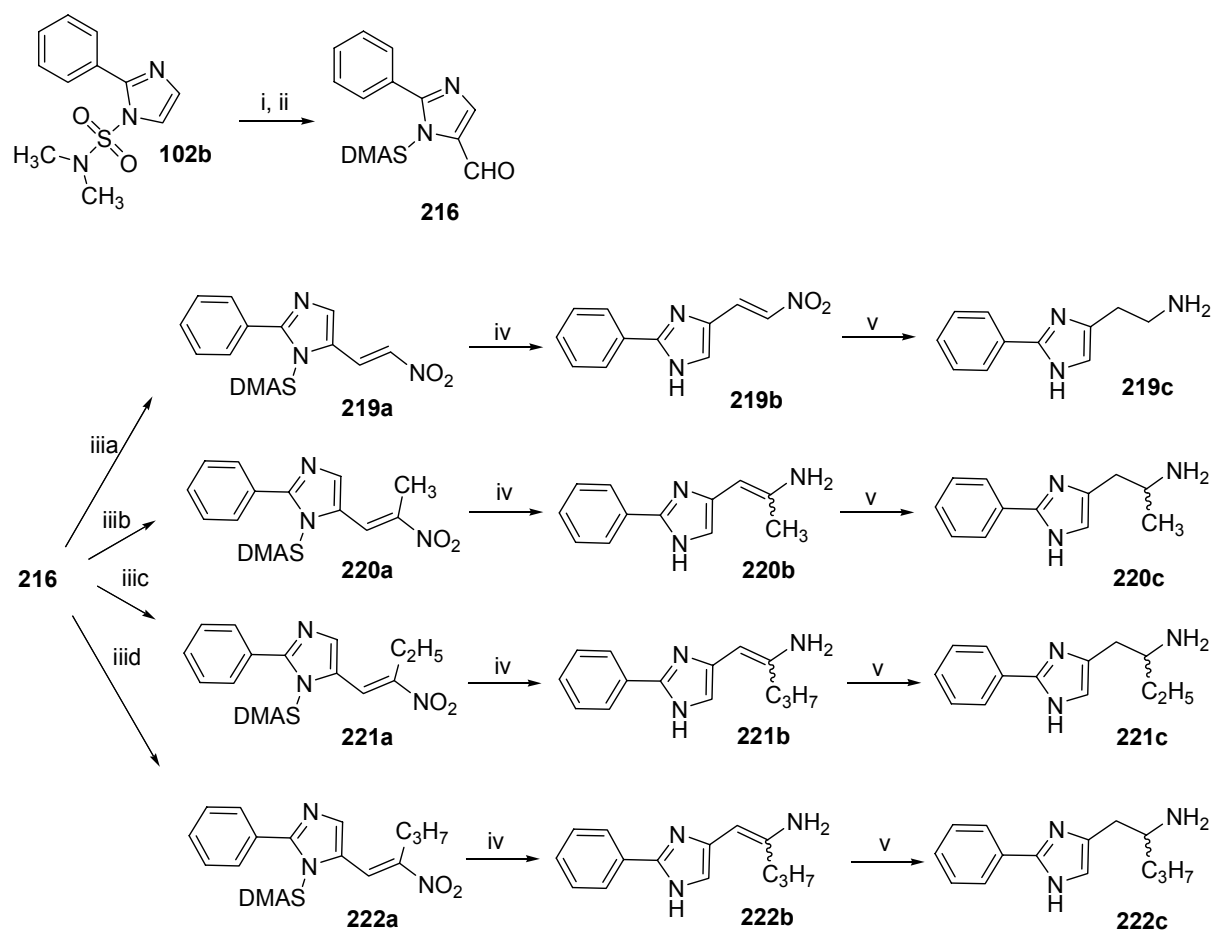


Abb. 2-48: i) *n*-BuLi, -40 °C, THF; ii) DMF; iii) $\text{H}_3\text{CCOONH}_4$ a) H_3CNO_2 , b) $\text{H}_5\text{C}_2\text{NO}_2$, c) $\text{H}_7\text{C}_3\text{NO}_2$, d) $\text{H}_9\text{C}_4\text{NO}_2$; iv) 2 M HCl, reflux 3 h; v) LiAlH_4 , THF, reflux 6-8 h

Die Umsetzung des Aldehyds **216** mit dem Nitroalkan in wässrigem EtOH unter Verwendung von Diethylamin als Base führt in hohen Ausbeuten zum α -Methyl- β -Hydroxy-Derivat **223**,

das nach Elimination der Hydroxylgruppe unter stark sauren Bedingungen und anschließender Reduktion mit LiAlH_4 ebenfalls in das primäre Amin überführt werden kann (**Abb.: 2-49**).

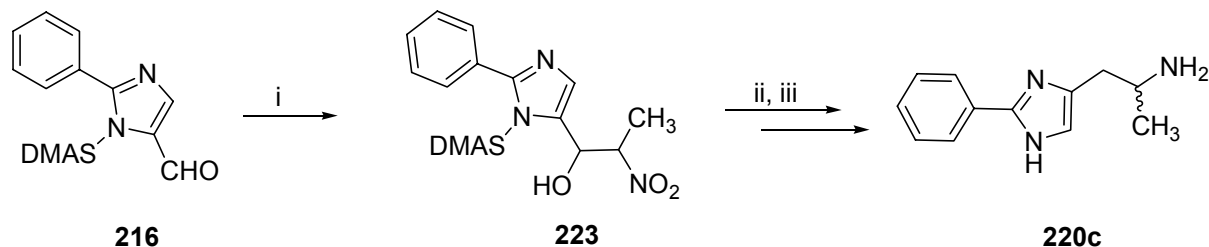


Abb. 2-49: i) Nitroethan, Diethylamin, EtOH/H₂O, RT ii) H₂SO₄, Δ
iii) LiAlH₄, THF, reflux 6-8 h

Die Enantiomerentrennung über diastereomere Salze, wie z.B. durch Fällung mit D-(-)- und R-(+)-Weinsäure erwies sich als umständlich und verlief leidlich gut, so dass eine Alternativmethode zur Darstellung der optischen Antipoden gesucht wurde.

2.6.2.2 Enantiospezifische Synthese der α -Methyl-2-Phenylhistamine

Die Erfolge bei der Einführung einer Hydroxyethyl-Gruppe mit Ethylenoxid in das Imidazol-Molekül, führten zu der Überlegung, auch andere hochreaktive Epoxide für die Seitenketten-Generierung einzusetzen. Erste Versuche mit racemischem Propylenoxid führten in Ausbeuten von bis zu 68 % d. Th. zum erwarteten Propan-2-ol-Derivat. Durch Überführung in das Phthalimid und anschließender Hydrazinolyse ist das α -Methyl-2-Phenylhistamin leicht zugänglich.

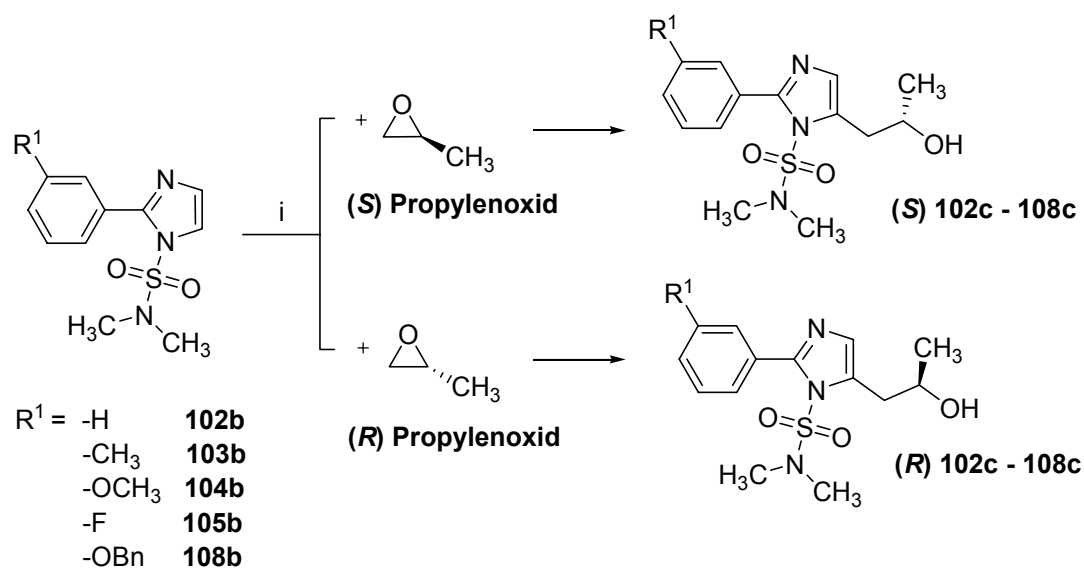


Abb. 2-50: i) *n*-BuLi, THF, (R) resp. (S)-Propylenoxid

Eine Ringöffnung zum Propan-3-ol, wie von *Beraud*²³⁷ bei der Umsetzung von Methylthiazolen mit Propylenoxid beschrieben, konnte nicht beobachtet werden.

Die Verwendung von käuflichem, enantiomerenreinen (*R*)- und (*S*)-Propylenoxid gestattete schließlich die Darstellung der enantiomerenreinen Zwischenverbindungen (**Abb. 2-50**) in guten Ausbeuten.

Die Propan-2-ol-Derivate (*R*)- und (*S*)- **102c – 108c** wurden nach sorgfältiger Aufreinigung einer *Mitsunobu*-Reaktion unterzogen und entsprechend der Synthesepanung nach dem Standardprocedere mit einer Phthalimid-Schutzgruppe versehen (**Abb. 2-51**).

In diesem speziellen Fall ist das Chiralitätszentrum mit der OH-Gruppe substituiert, die im nächsten Schritt durch das Phthalimid ausgetauscht werden soll. Hier kommt es zu einer so genannten *Mitsunobu*-Inversion, also einer Konfigurationsumkehr am Stereozentrum.^{134,168}

Der Mechanismus der Reaktion ist mittlerweile aufgeklärt und in **Abb. 2-52** dargestellt. Die Inversion konnte durch gekoppelte HPLC / CD-Methoden zusätzlich bewiesen werden. Die Abspaltung der Phthalimid-Schutzgruppe erfolgt durch Hydrazinhydrat und nachfolgende salzsaure Hydrolyse. Die Endprodukte werden als Hydrogenoxalate gefällt.

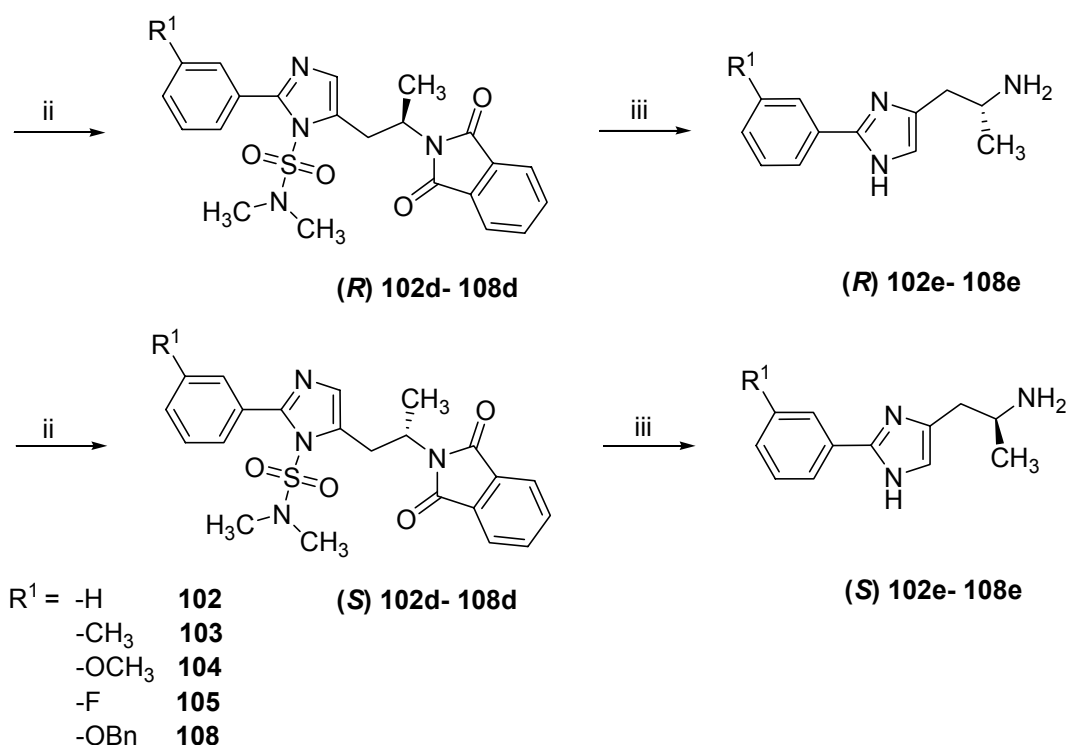


Abb. 2-51: ii) DIAD, TPP, Phthalimid; iii) H₅N₂OH, EtOH, dann 2 M HCl, reflux

Im ersten Schritt reagiert das Kupplungsprodukt aus TPP und DIAD (**A**) nucleophil unter Deprotonierung mit der alkoholischen OH-Gruppe. Das freie Elektronenpaar des Alkoholates greift nun seinerseits nucleophil und unter Ausbildung einer Bindung die positivierte Triphenylphosphin-Partialstruktur an (**B**), worauf sich intermediär das alkylierte Phosphinoxid

bildet **(C)**, das wiederum als gute Abgangsgruppe fungiert. In diesem Stadium der Reaktion kann das deprotonierte Phthalimid-Anion das Stereozentrum unter rückseitigem Angriff (**D**) nucleophil angreifen und das Triphenylphosphinoxid aus seiner Bindung verdrängen (siehe auch **Kap.2.3.2**).

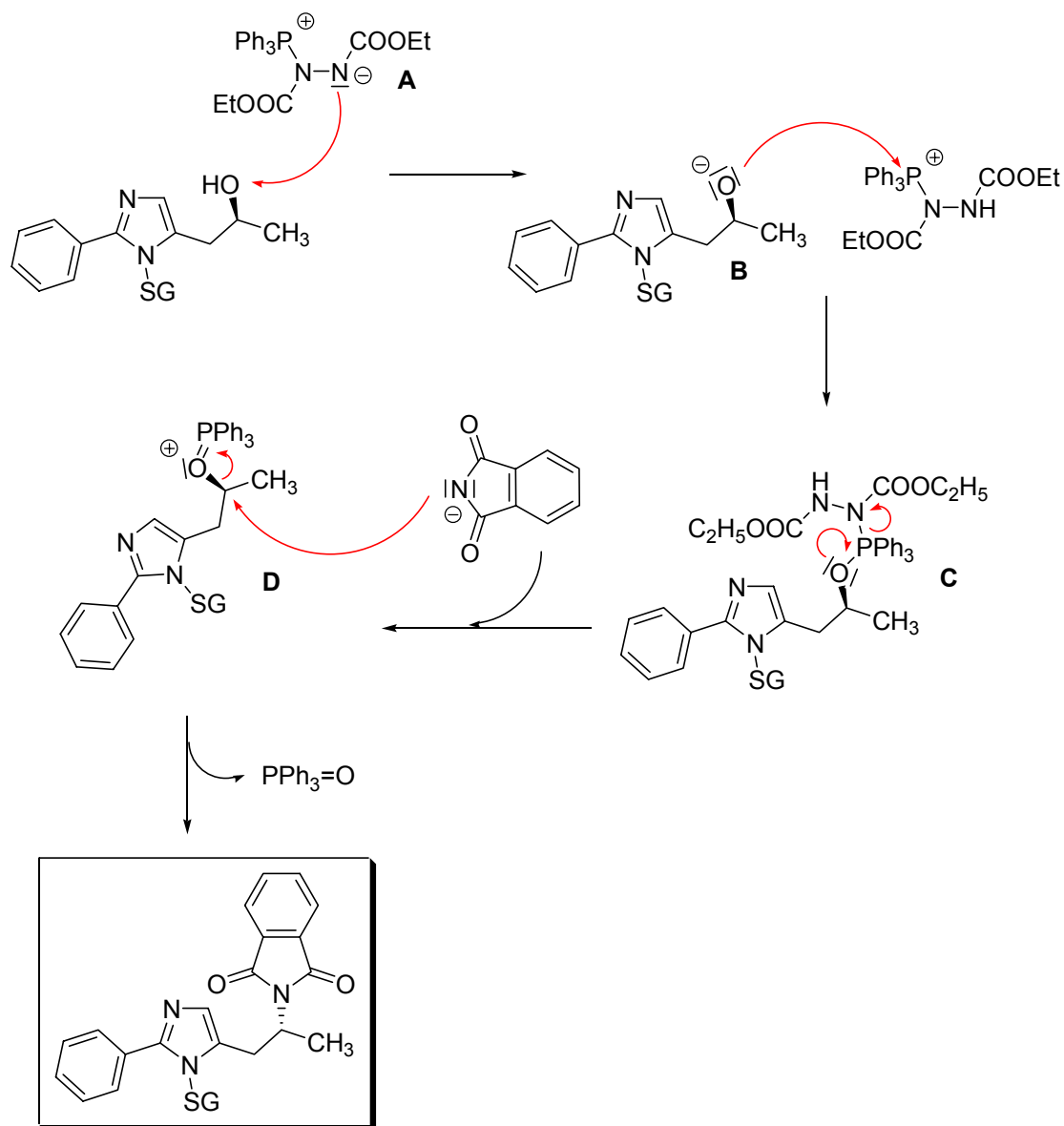


Abb. 2-52: Mechanismus der *Mitsunobu*-Inversion

Die benzylierten Endverbindungen **(R)**- und **(S)** - **108e** wurden, gelöst in MeOH, unter Druck im Autoklaven mit H_2 und Pd/C hydrolytisch entschützt. Die resultierenden Produkte weisen bedingt durch die saure phenolische OH-Gruppe und dem basischen primären Amin Ampholyteigenschaften auf, kristallisieren als Feststoff und müssen nicht als Salz gefällt werden.

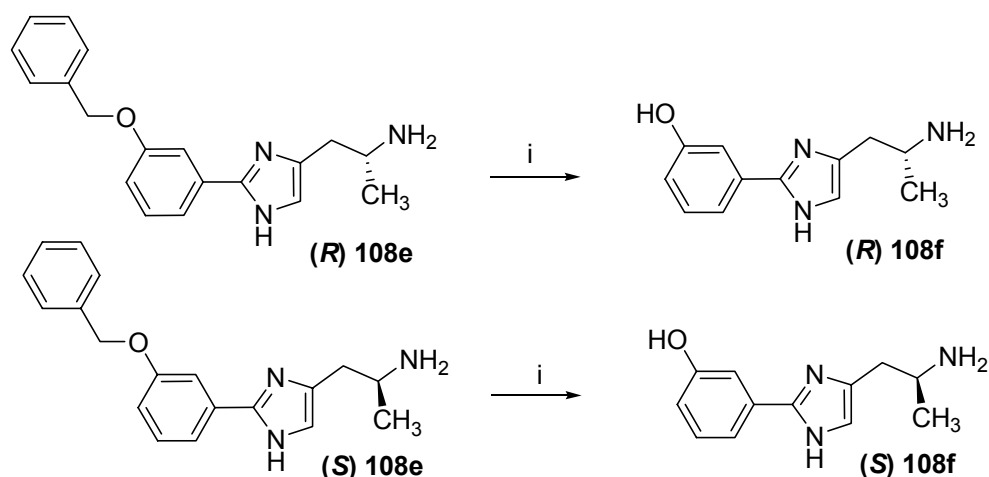


Abb. 2-53: i) Pd / C, H₂, 10 bar, MeOH

Wie oben erwähnt, entzogen sich die 2-Phenylimidazole mit elektronenziehenden Substituenten in *meta*-Stellung des Benzolringes der Einführung von Schutzgruppen. Besondere Beachtung verdienen in diesem Sinne 2-Phenylhistamine mit der entsprechenden Trifluormethyl-Substitution, da sie sich durch hohe Aktivität am H₁-Rezeptor des Meerschweinchens auszeichnen. Aufgrund der zu erwartenden höheren Wirksamkeit der entsprechenden chiralen α -Methyl-2-Phenylhistamine musste das 2-(3-(Trifluormethyl)-phenyl)-1*H*-imidazol anderweitig geschützt und eine andere Synthesestrategie erarbeitet werden. Lithiierungsexperimente mit Wasserstoff-Deuterium-Austausch zeigten, dass sich das Imidazol bei tiefen Temperaturen mit der starken Base *n*-BuLi deprotonieren lässt. Daraus folgte die Überlegung, das Phenylimidazol in situ mit einer reaktiven Schutzgruppe zu versehen und in einer „Ein-Topf-Reaktion“ weiter umzusetzen. Die Ausgangsverbindung wurde folglich bei tiefen Temperaturen mit einem Äquivalent *n*-BuLi deprotoniert und mit einer stöchiometrischen Menge Trimethylsilylchlorid versetzt. Die Synthesintermediate (**R**)- und (**S**)-107b wurden nicht isoliert, sondern nach der Zugabe eines weiteren Äquivalents *n*-BuLi mit (*R*)- bzw. (*S*)- Propylenoxid umgesetzt (**Abb. 2-54a**).

Die so erhaltenen Produkte werden zur vollständigen Entfernung der Schutzgruppe für eine Stunde mit gesättigter Zitronensäure-Lösung gerührt. Die Verwendung starker Säuren, wie z. B. Salzsäure ist in diesem Fall abzulehnen, da eigene Versuche gezeigt haben, dass Erhitzen in 4 M HCl zur partiellen Razemisierung der Produkte führt (siehe auch **Kap. 2.6.3**). Die weiteren Schritte, Phthalimid-Einführung und Hydrazinolyse, entsprechen dem Syntheschema der schon beschriebenen Phenylhistamine.

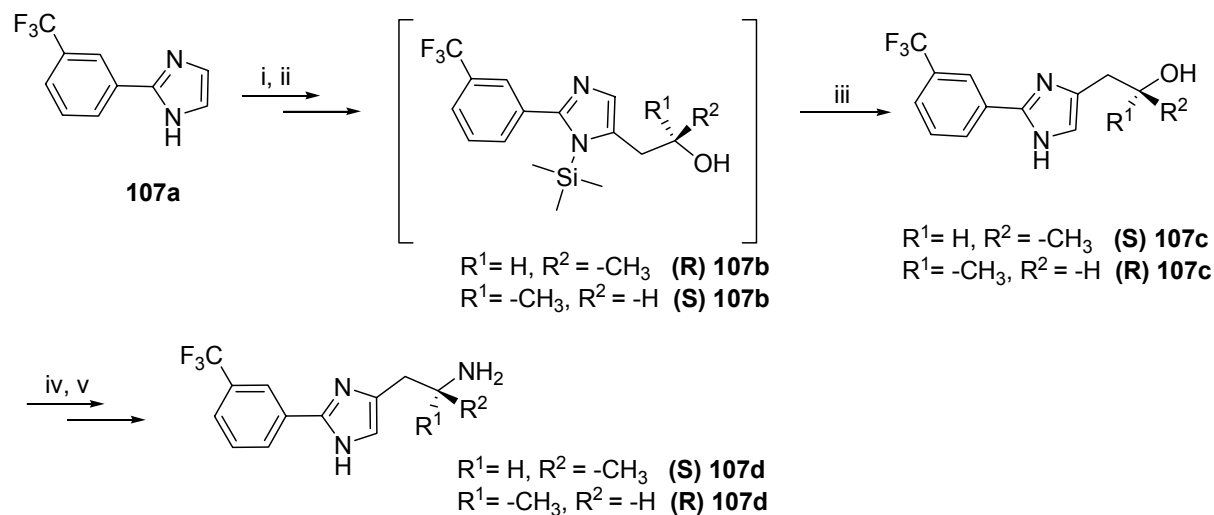


Abb. 2-54a: i) *n*-BuLi, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, $-78^\circ\text{C} - 5^\circ\text{C}$, THF; ii) *n*-BuLi, (*R*)- resp. (*S*)-Propylenoxid, -40°C ; iii) 1 M HCl; iv) Phthalimid, TPP, DIAD, THF; v) $\text{H}_5\text{N}_2\text{OH}$, EtOH, 4 M HCl, Δ

Die beobachtete Teilrazemisierung der 2-Propanol-Intermediate (**S** / **R**) **107c** beschränkte sich auf Reaktionen im stark sauren Medium bei hohen Temperaturen. Denkbar wäre die Ausbildung eines Carbeniumions nach Protonierung der OH-Gruppe und nachfolgender Wasserabspaltung. Im Sinne eines nukleophilen Rückseitenangriffs könnte ein weiteres Wassermolekül angelagert werden und das Enantiomer mit entgegengesetzter Konfiguration am Chiralitätszentrum ausbilden (**Abb. 2-54b**). Ein ähnliches Verhalten beobachtet man beispielsweise bei (*R*)-(-)- Adrenalin.

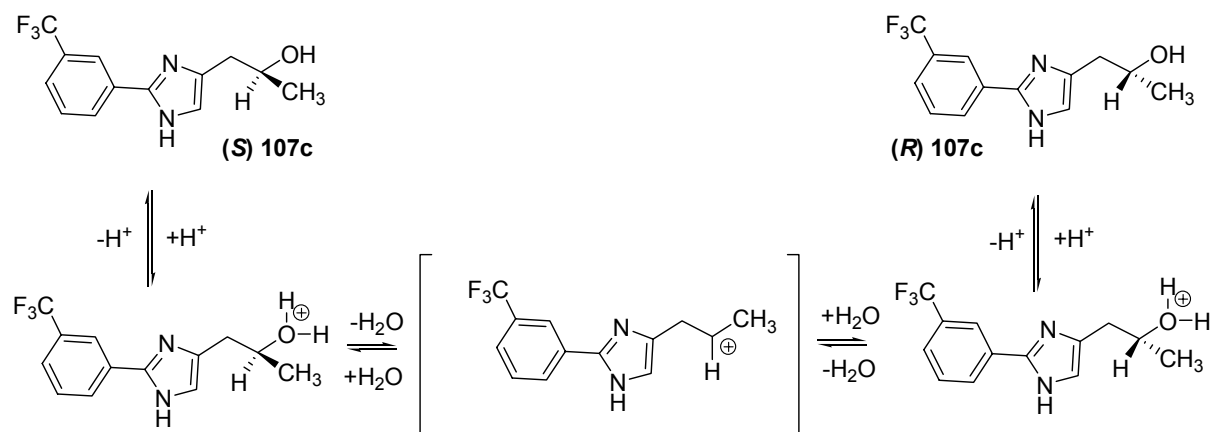
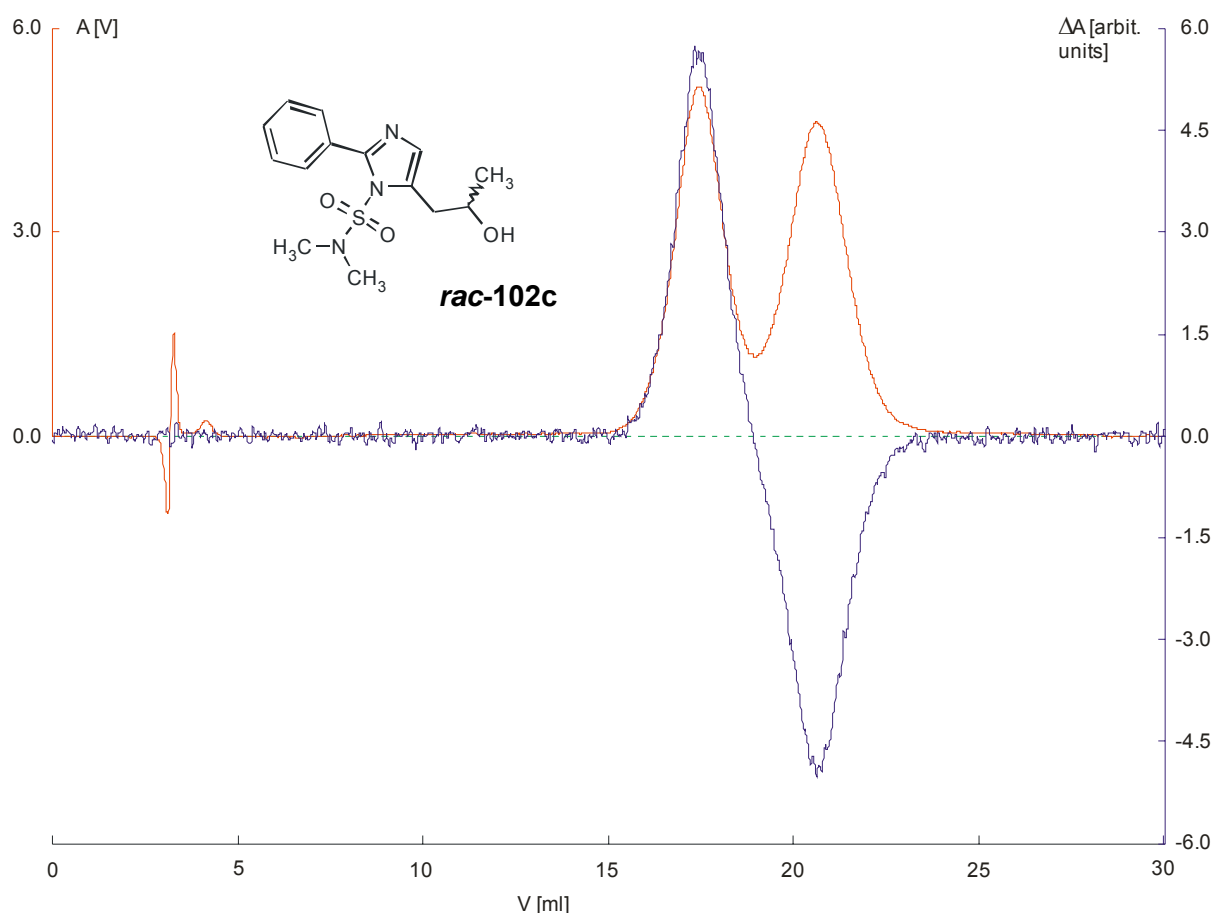


Abb. 2-54b: Denkbarer Mechanismus der Teilrazemisierung von **107c**

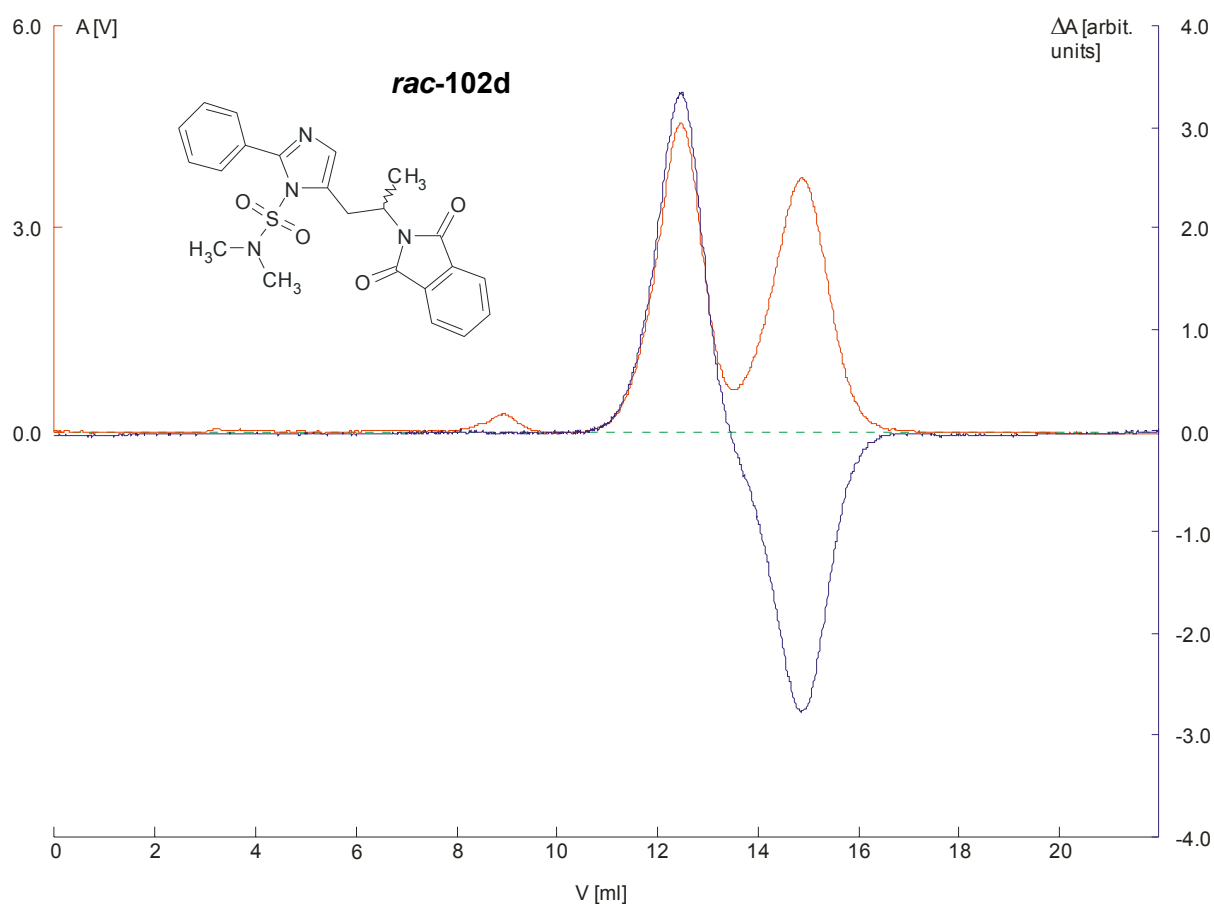
2.6.3 Reinheitskontrolle durch chirale HPLC-CD- Messung

Um die Enantiomerenreinheit der Syntheseintermediate zu bestimmen, wurde eine Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie an einer mit Chiralcel OD[®] gepackten Säule durchgeführt. Damit die Enantiomere einer Verbindung an einer chiralen stationären Phase ein unterschiedliches Laufverhalten zeigen, sollte der Substituent am Chiralitätszentrum ausreichend groß sein. Die chiralen 2-Phenylhistamine und deren Vorstufen weisen eine ungünstige chemische Konstitution auf, die eine Auftrennung in die Enantiomere schwierig macht. Zunächst wurden versuchsweise die Razemate der Verbindung **rac-102c** unter Variation der Versuchsbedingungen in die Enantiomeren getrennt. Die Trennung erfolgt an einer mit Chiralcel OD[®] gepackten Säule. Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus *n*-Heptan und 2-Propanol (Verhältnis 9+1) bei einer Säulentemperatur von 22 °C verwendet. Die Konzentrationen der Verbindungen bewegten sich zwischen 0,2 und 0,5 mg/ml, bedingt durch die schlechte Löslichkeit im Eluenten. Es wurde eine konstante Flussrate von 0,5 ml/min bei einem Druck von 3 bar eingestellt. Die Bestimmung der Retentionszeit erfolgte UV-spektrometrisch bei 230 nm, die CD-Messung ebenfalls bei 230 nm.

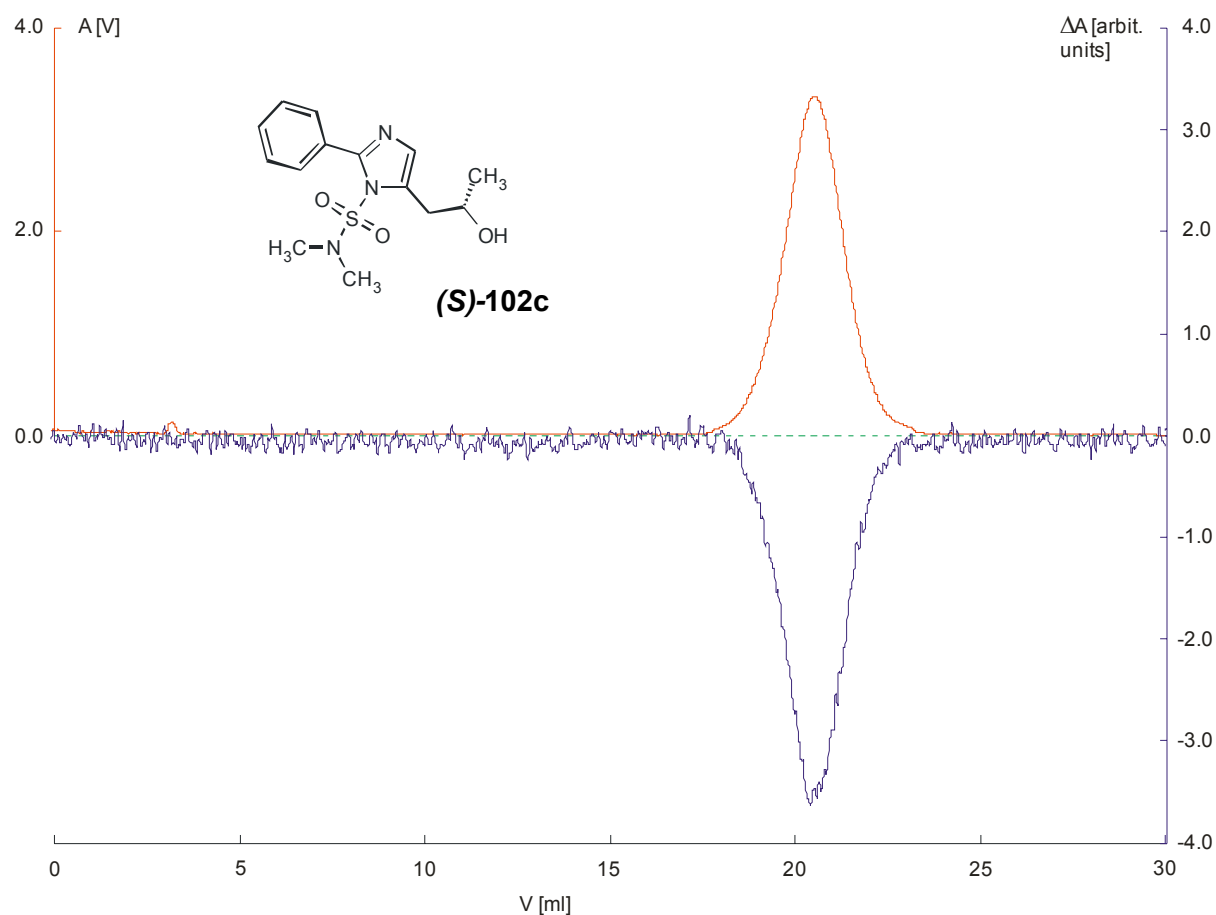


Graphik 2-1

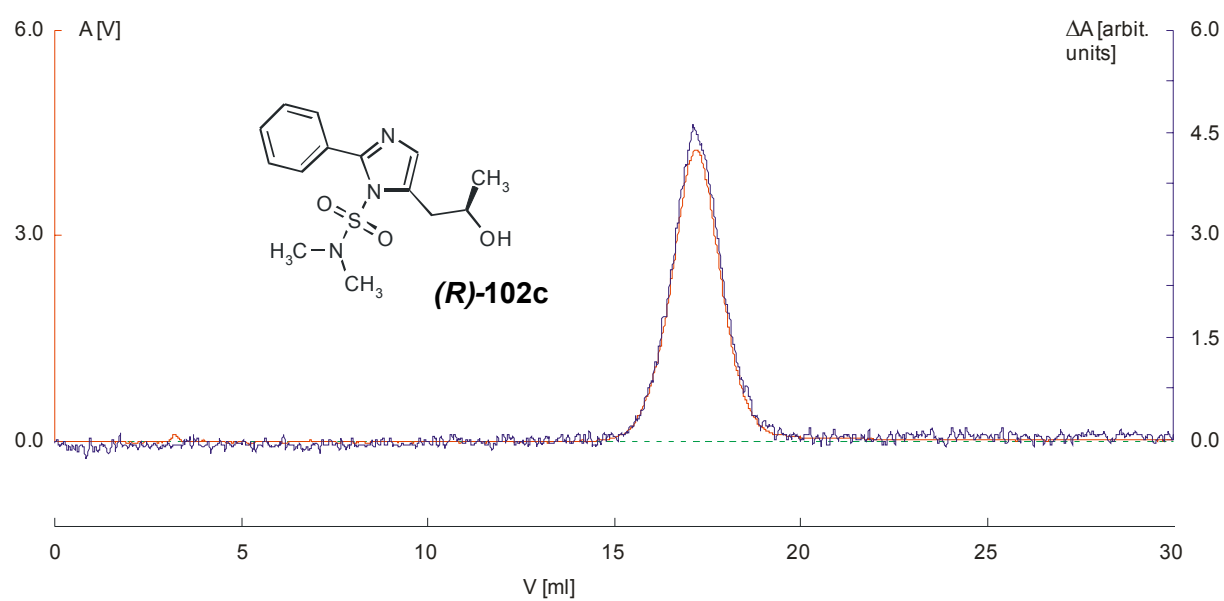
Die Graphiken **2-1** bis **2-6** zeigen exemplarisch den Chromatographieverlauf bei der Trennung des racemischen Propan-2-ols **rac-102c**, die Trennung des daraus gewonnenen Phthalimids, **rac-102d**, und die Reinheitskontrolle der enantiospezifisch synthetisierten Analogverbindungen (**R/S**) **102c** und (**R/S**) **102d**. Erwartungsgemäß ließ die Güte der chromatographischen Auflösung zu wünschen übrig, so blieb R meist unter 1,4. Für die beabsichtigten Untersuchungen auf Enantiomerenreinheit waren die Ergebnisse jedoch ausreichend und ergaben für alle untersuchten Verbindungen einen ee > 99 %.



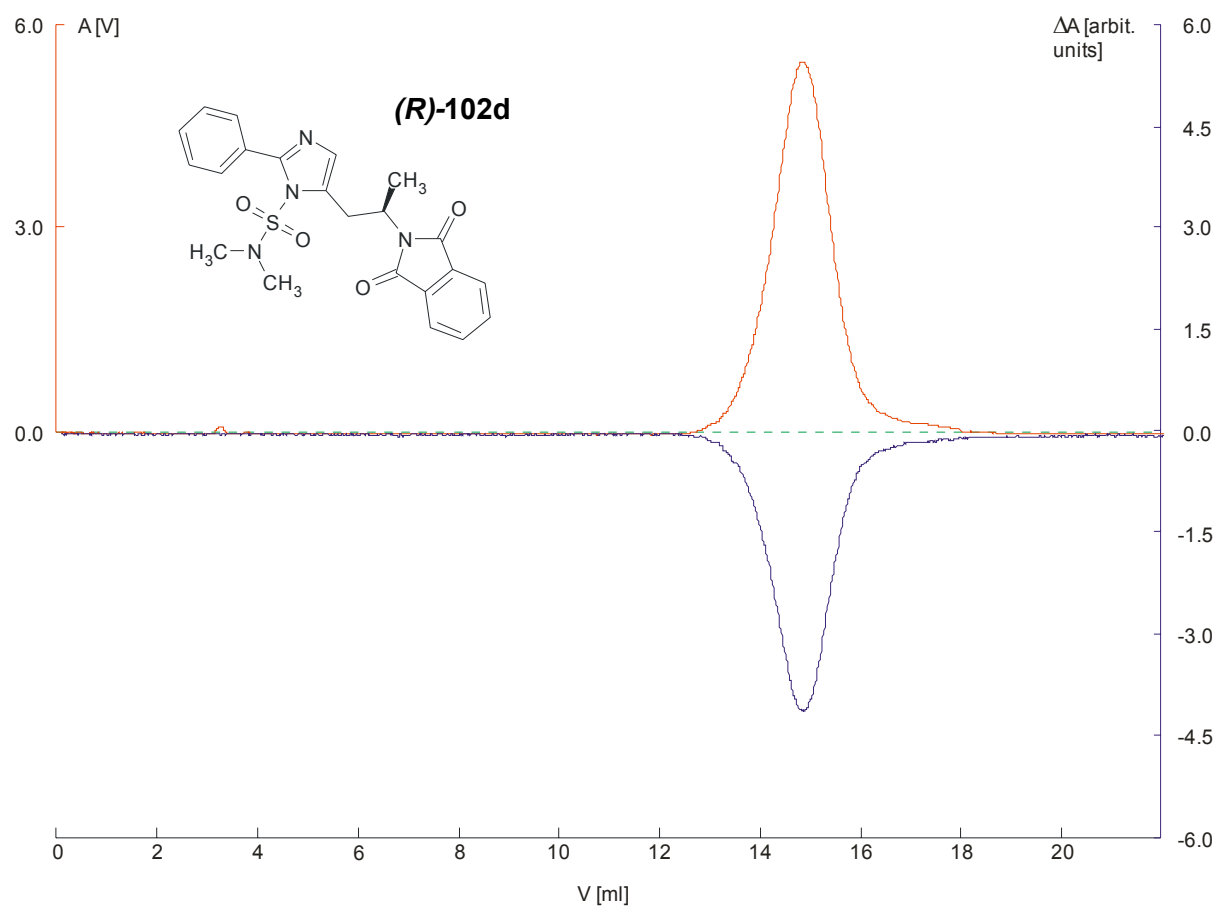
Graphik 2-2



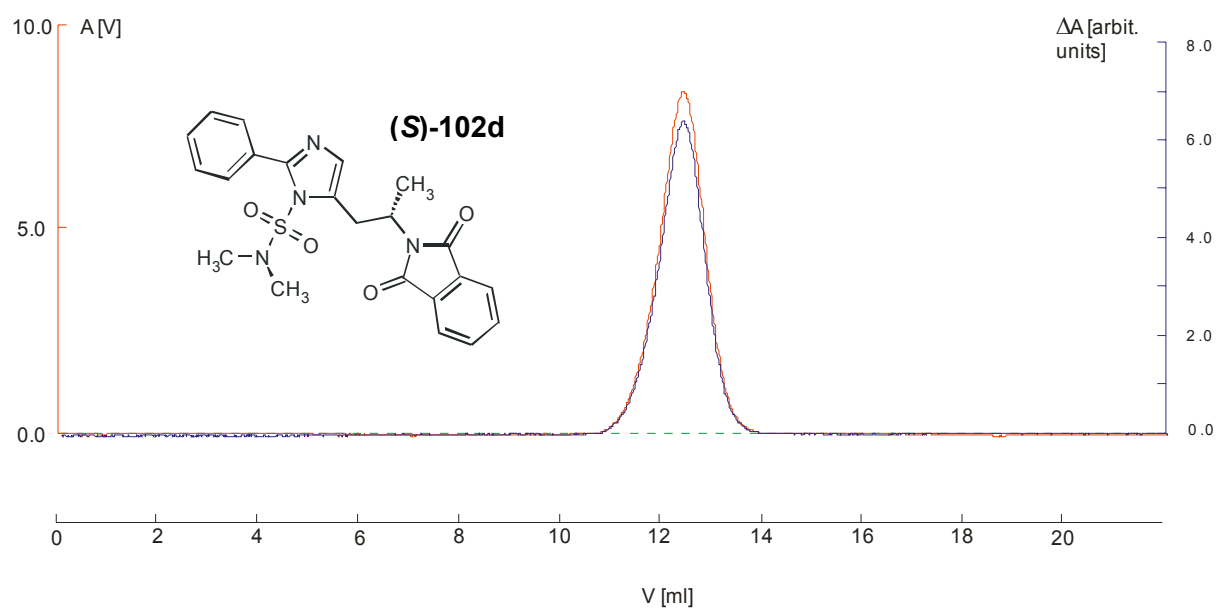
Graphik 2-3



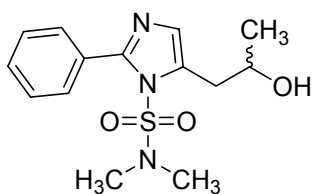
Graphik 2-4



Graphik 2-5

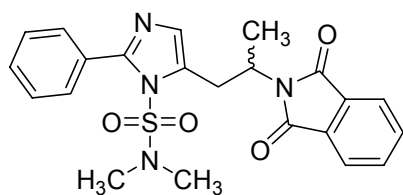


Graphik 2-6



	μg	t_{r1} [min]	t_{r2} [min]	$k'1$	$k'2$	α	R
rac-102c	25	28,16	34,56	4,29	5,24	1,22	1,14

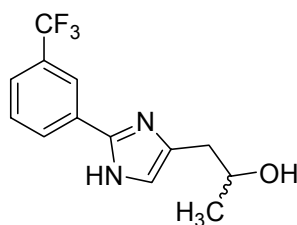
	μg	t_{r1} [min]	t_{r2} [min]	$k'1$	$k'2$	P[%]
(R)-102c	10	27,56	-	4,20	-	100
(S)-102c	10	-	34,36	-	5,21	99,98



	μg	t_{r1} [min]	t_{r2} [min]	$k'1$	$k'2$	α	R
rac-102d	5	18,36	23,16	2,78	3,50	1,26	1,23

	μg	t_{r1} [min]	t_{r2} [min]	$k'1$	$k'2$	P[%]
(R)-102d	15	-	22,96	-	3,48	100
(S)-102d	15	18,16	-	2,75	-	99,86

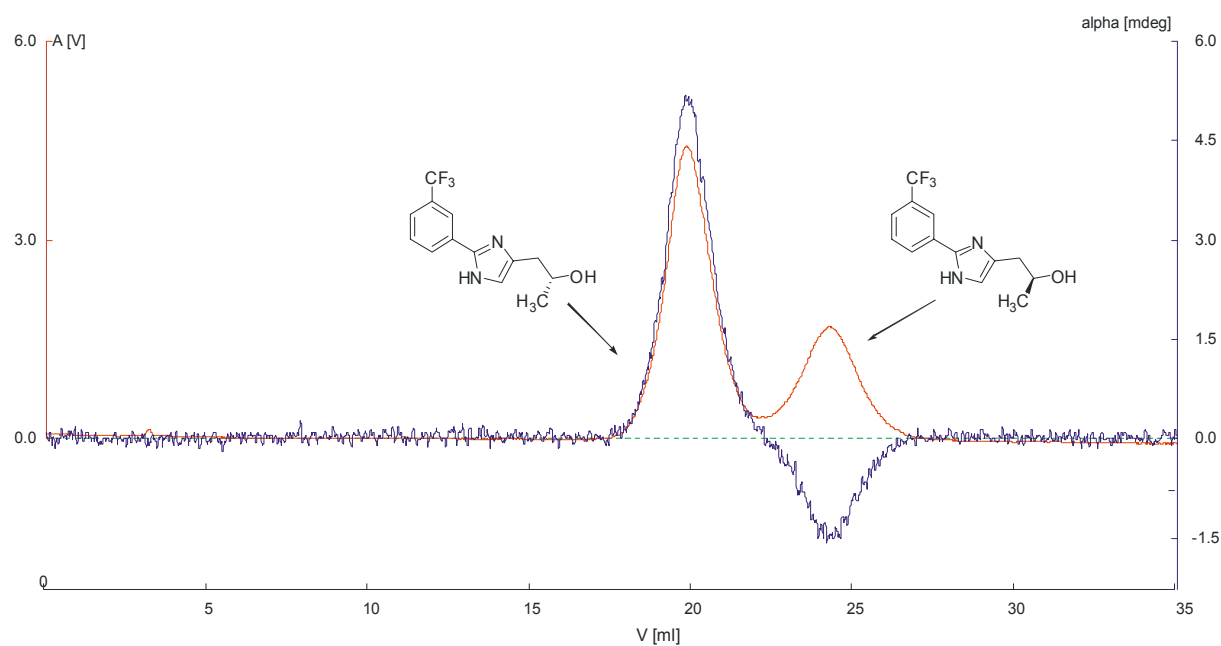
Wie schon oben beschrieben, kam es bei den Trifluormethyl-substituierten Derivaten infolge der Schutzgruppenabspaltung mit Salzsäure zur Teilrazemisierung der enantiomerenreinen 2-Propanole. **Graphik 2-7** veranschaulicht diesen Effekt anhand der durchgeführten HPLC-Trennung des teilrazemisierten Alkohols nach salzsaurer Aufarbeitung des (*R*)-Enantiomers.



Laufmittel n-Hexan+2-Propanol (Verhältnis 9+1)

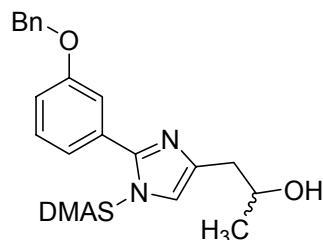
	μg	t_{r1} [min]	t_{r2} [min]	$k'1$	$k'2$	α	R
<i>rac</i>-107c	15	23,96	41,76	4,98	6,30	1,27	1,44

	μg	t_{r1} [min]	t_{r2} [min]	$k'1$	$k'2$	P[%]
(<i>R</i>)-107c	15	32,56	-	4,90	-	99,56
(<i>S</i>)-107c	15	-	40,36	-	6,09	99,53



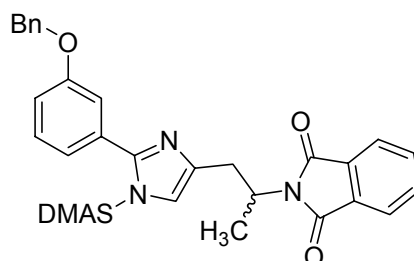
Graphik 2-7

Von den Verbindungen **108c** und **108d** wurden ebenfalls die Razemate und Enantiomere hergestellt. Im Folgenden sind die chromatographischen Trennparameter der Substanzen **rac-108c**, **rac-108d** sowie der enantiomerenreinen Analoga angegeben.



	μg	t_{r1} [min]	t_{r2} [min]	$k'1$	$k'2$	α	R
rac-108c	12,5	30,80	37,78	4,64	5,69	1,23	1,38

	μg	t_{r1} [min]	t_{r2} [min]	$k'1$	$k'2$	P[%]
(R)-108c	12,5	30,96	-	4,66	-	99,28
(S)-108c	20	-	37,96	-	5,73	99,25



	μg	t_{r1} [min]	t_{r2} [min]	$k'1$	$k'2$	α	R
rac-108d	5	20,22	26,86	3,05	4,05	1,33	1,40

	μg	t_{r1} [min]	t_{r2} [min]	$k'1$	$k'2$	P[%]
(R)-108d	4	-	26,56	-	4,00	99,24
(S)-108d	4	20,36	-	3,05	-	99,09

Die razemischen und enantiomerenreinen Endverbindungen ließen sich, bedingt durch ihre hohe Polarität, nicht mit dem dargestellten HPLC-System trennen und auf CD untersuchen. Auf die jeweilige Konfiguration wurde deduktiv aus den Phthalimid-geschützten Precursoren geschlossen.

Eine weitere Möglichkeit zur Überprüfung der optischen Reinheit von chiralen Verbindungen stellt die Kapillarzonen Elektrophorese dar. Die ungünstige Konstellation aus kleinvolumig substituiertem Chiralitätszentrum und dessen relativ großem Abstand zum lipophilen Phenylrest machte die Auftrennung, auch unter mehrfacher Variation der Trennbedingungen, unmöglich.

2.7 Darstellung der N^α -substituierten 2-Phenylhistamine

2.7.1 Synthese neuer N^α -Methyl-2-Phenylhistamine

Die Methylierung der N^α -Position des Histamin-Moleküls kann mit unterschiedlichen Methoden erreicht werden. Eine präparativ einfache Möglichkeit stellt die von *Mechoulam und Hirschfeld*¹⁷⁰ entwickelte intramolekulare Zyklisierung zum entsprechenden Harnstoffderivat dar. Während die saure Hydrolyse zu einer vollständigen Spaltung des Harnstoffs unter Rückgewinnung des Histamins führt, kann mit LiAlH_4 unter Ringöffnung eine singuläre N -Methylierung erreicht werden.¹⁷¹

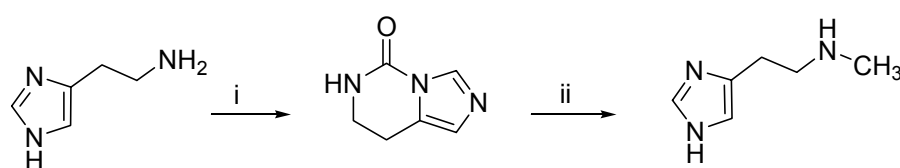


Abb. 2-55: i) CDI, CHCl_3 , reflux, 2 h; ii) LiAlH_4 , reflux

Die Methode lässt sich auch auf Histaprodifene, jedoch nicht auf die 2-Phenylhistamine anwenden. Hier kommt es ausschließlich zur Ausbildung eines linearen Harnstoffs **235**, der im Sinne eines Spacers zwei Histamin-Moleküle in N^α -Stellung miteinander verbindet. **Abb. 2-56** zeigt den Reaktionsverlauf bei Verwendung von racemischem α -Methyl-2-Phenylhistamin (**220c**).

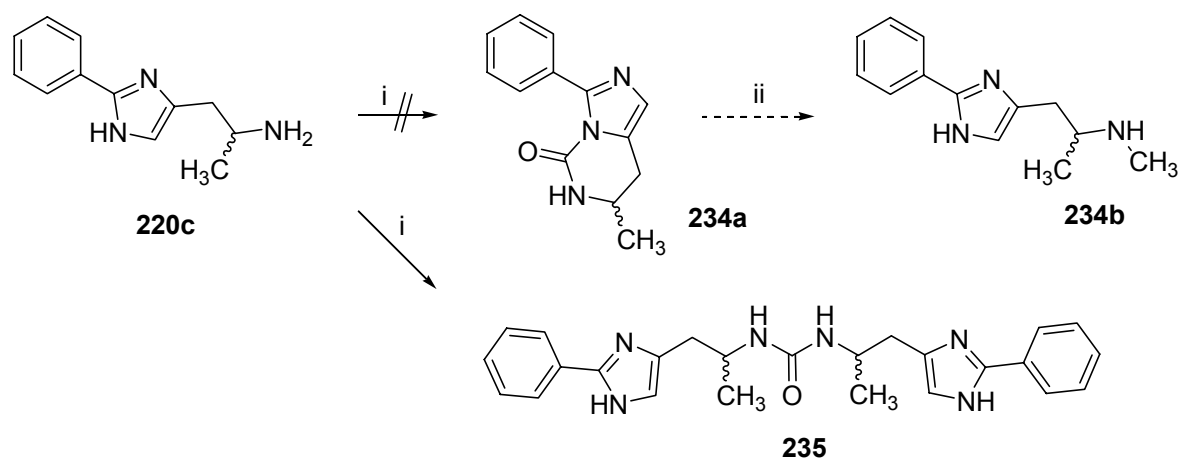


Abb. 2-56: i) CDI, CHCl_3 , reflux, 2 h; ii) LiAlH_4 , THF

Der Grund für die atypische Reaktion dürfte im +M-Effekt des Phenylringes zu suchen sein, der die Basizität des Imidazol-Stickstoffs so weit herabsetzt, dass die primären Amine der Seitenketten vom CDI bevorzugt amidiert werden.

Eine brauchbare Methode zur Darstellung des *N*^ε-methylierten bzw. *N*^ε-alkylierten 2-Phenylhistamins wurde, wie beim Histaprodifen, in der reduktiven Aminierung gefunden.^(a) Zuerst wurde in das Phenylimidazol-Molekül eine Hydroxyethyl-Seitenkette eingeführt, die mittels Swern-Oxidation zum Aldehyd aufoxidiert wurde. Zu beachten ist, dass der resultierende Aldehyd äußerst instabil ist, und zügig unter Kühlung aufgearbeitet werden muss (**Abb. 2-57**).

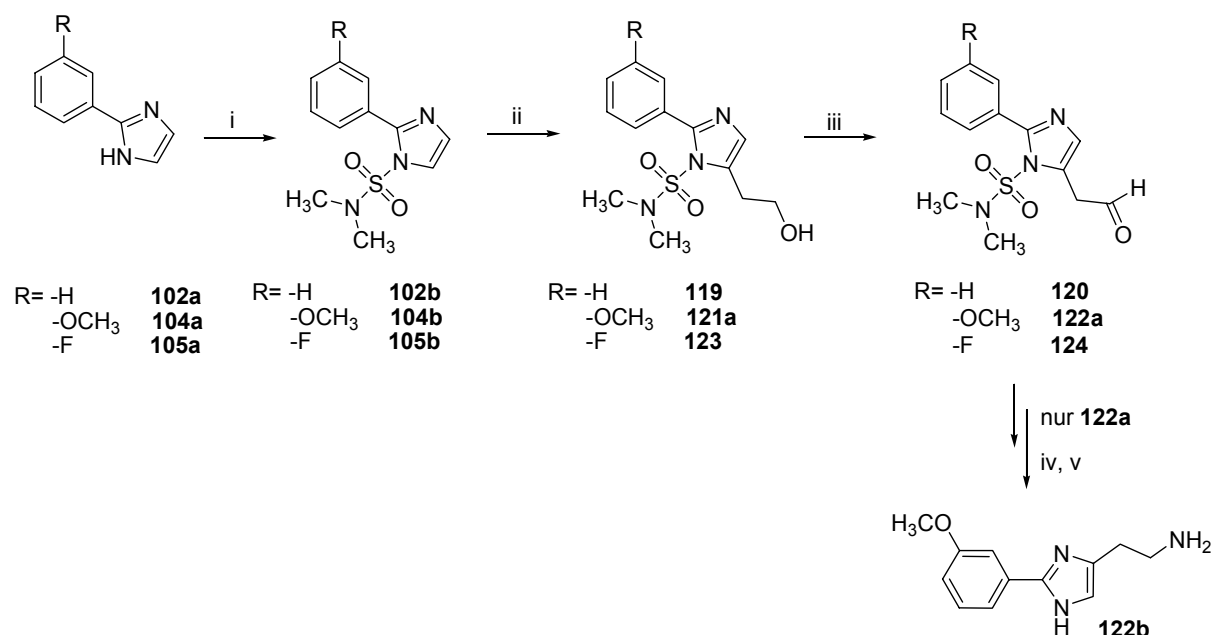


Abb. 2-57: i) NaH, DMF, Dimethylaminosulfamoylchlorid; ii) *n*-BuLi, Ethylenoxid, -40 °C; iii) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, NEt₃, -55 °C; iv) NH₃, MeOH; v) NaBH₃CN, dann 2 M HCl reflux

Der Acetaldehyd wurde dann mit einem Überschuss Methylamin zum Imin umgesetzt, das leicht mit Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zum sekundären Amin reduziert werden konnte (**Abb. 2-58**). Analog lassen sich Verbindungen **120**, **122a**, **124** mit Histamin umsetzen (siehe **Kap. 2.7.2**). Verbindungen **122a** bzw. **121a** wurden teilweise nach Reaktion mit NH₃-gesättigtem Methanol und folgender Reduktion, oder nach Überführung in das Phthalimid (**121b**), zum Phenylhistamin **122b** umgesetzt, welches im weiteren Verlauf der Arbeit benötigt wurde.

^(a) Die *N*^ε-Methyl-Derivate von 2-(3-Bromphenyl)histamin und 2-(3-Trifluormethylphenyl)histamin sind bereits von *Kramer*¹⁰⁰ synthetisiert und pharmakologisch charakterisiert worden

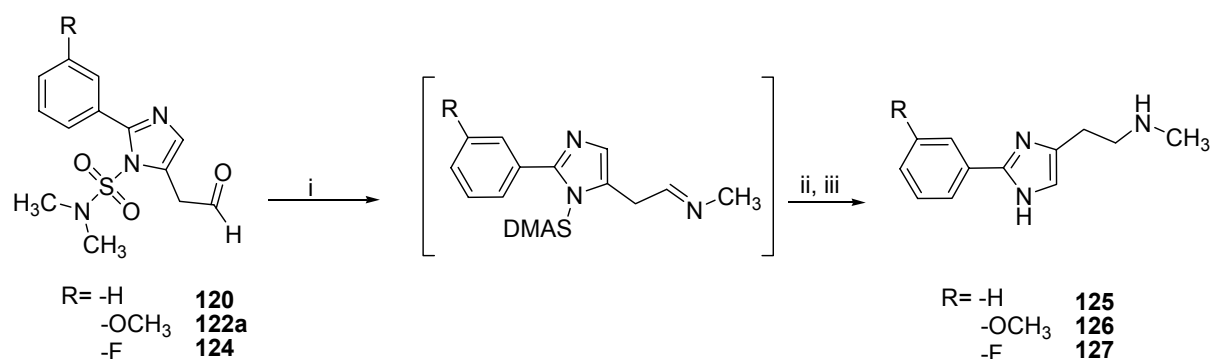


Abb. 2-58: i) MeOH, Methylamin, RT, 4 h; ii) NaBH₄, 1,5 h, iii) 2 M HCl, reflux

Die selektive *N*^ε-Methylierung des *meta*-Chlor-Phenylhistamins gelang mit dem gemischten Anhydrid aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid nach *Krishnamurthi et al.*¹⁷² Zu diesem Zweck wird das Anhydrid in überstöchiometrischer Menge mit dem Amin unter Eiskühlung zur Reaktion gebracht. Das instabile Formamid **129** wird isoliert und ohne weitere Aufreinigung mit LiAlH₄ zum sekundären Amin **130** umgesetzt. Zu beachten ist, dass man keinen zu großen Überschuss an LiAlH₄ einsetzt und den Ansatz höchstens bis 30 °C erwärmt. Bei Reduktionen mit LiAlH₄ kann es zur teilweisen Abspaltung aromatisch gebundener Halogene kommen, weshalb die Reaktionszeit auf maximal 5 h zu begrenzen ist.

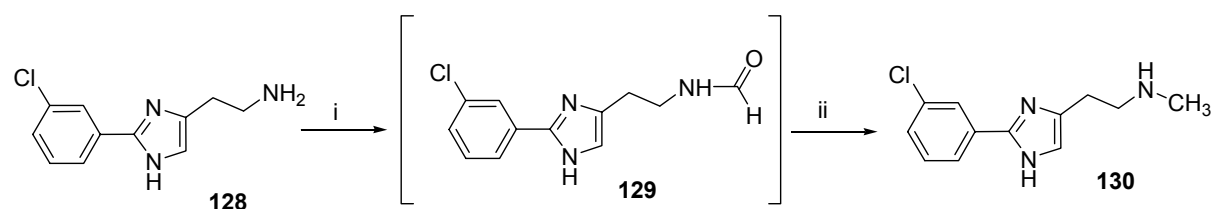


Abb. 2-59: i) CH₃COOCH, 0 °C; ii) LiAlH₄, THF, RT, 5 h

2.7.2 Synthese der *N*^ε-Imidazolyethyl-substituierten 2-Phenylhistamine

Die Darstellung der *N*^ε-Imidazolyethyl-gekoppelten 2-Phenylhistamine erfolgt in Anlehnung der in Kap. 2.7.1 beschriebenen Methode mit den Acetaldehyden **120**, **122a**, **124** und Histamin-Base, die zuvor mit einem stark basischen Ionenaustauscher aus dem Hydrochlorid freigesetzt wurde (siehe Abb. 2-60). Probleme bereiteten die Derivate mit *meta*-Chlor, *meta*-Brom oder *meta*-Trifluormethyl-Substitution am Phenylring. Von diesen Ausgangsverbindungen konnten keine Aldehyde dargestellt werden, so dass die Synthese der *N*^ε-Histamin-gekoppelten Endverbindungen auf anderem Wege bewerkstelligt werden musste.

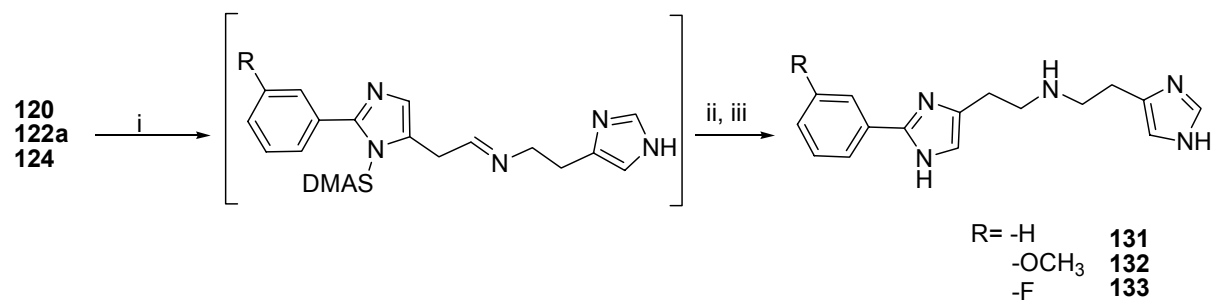


Abb. 2-60: i) MeOH, Histamin, RT, 4 h; ii) NaBH₄, 1,5 h; iii) 2 M HCl, reflux

Die bereits beschriebenen präparativen Probleme bei der Einführung der Schutzgruppe in die 2-Phenylimidazole mit elektronenziehendem Substituenten in *meta*-Position zwangen hier zur Anwendung der klassischen Zyklisierungsreaktion nach *Huebner*.¹¹⁵ Alternativ kann die Zielverbindung auch über die schon in **Kap. 2.6.2.2** beschriebene Methode zur Darstellung von **107c** synthetisiert werden. Die substituierten Phenylimidazole werden *in situ* nach Zugabe von *n*-BuLi deprotoniert und mit einer Trimethylsilyl-Schutzgruppe versehen. Ein folgender Lithiierungsschritt erlaubt nun die Reaktion mit Ethylenoxid zu den Hydroxyethyl-Derivaten **136** und **137**. Die geringen Ausbeuten machen diese Synthesvariante jedoch unattraktiv.

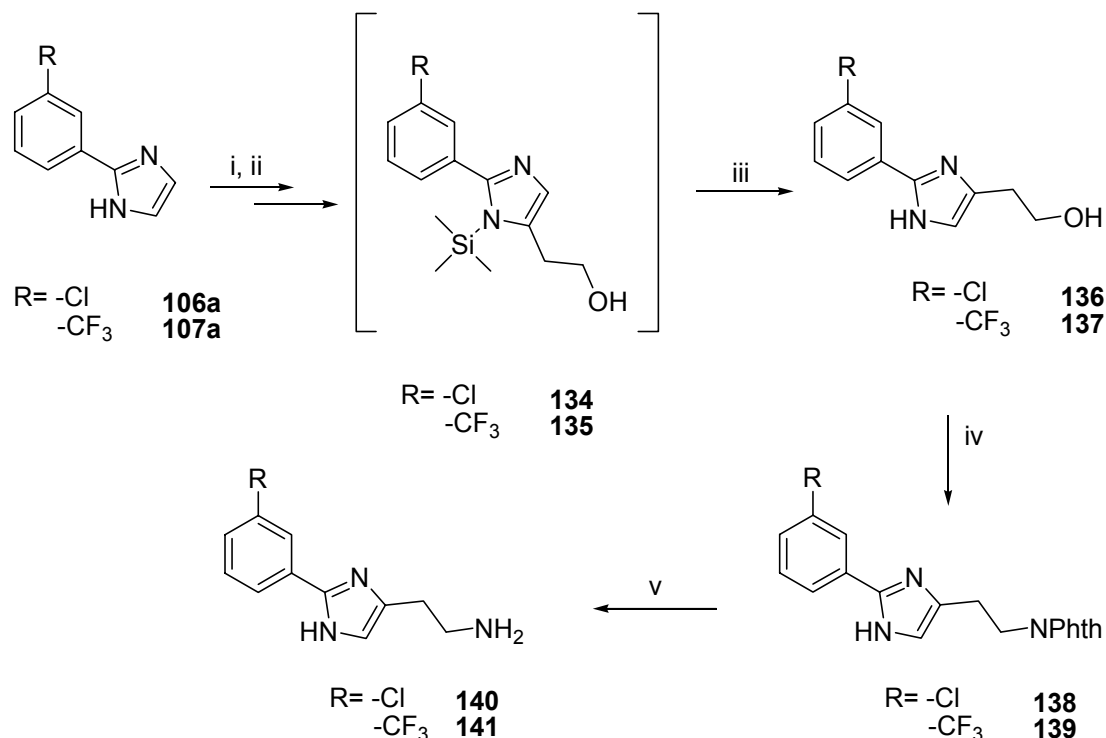


Abb. 2-61: i) *n*-BuLi, (CH₃)₃SiCl, -78 °C bis 5 °C, THF; ii) *n*-BuLi, Ethylenoxid, -40 °C; iii) 1 M HCl; iv) Phthalimid, TPP, DIAD, THF; v) H₂N₂OH, EtOH, 4 M HCl, Δ

Sowohl aus den *meta*-Cl- und -CF₃-substituierten 2-Phenylimidazolyethanol-Derivaten (siehe Abb. 2-61), als auch von dem folgenden *meta*-Br-Analogen **145** wurden die entsprechenden Histamin-Endstufen dargestellt. Das *meta*-Cl-Phenylhistamin diene als Ausgangsverbindung für die Synthese des *N*^r-Methyl-Analogen, die *meta*-Br- bzw. -CF₃-Phenylhistamine wurden als Kopplungspartner für die Darstellung *N*^r-substituierter Histaprodifene benötigt (siehe Kap. 2.4.7 und 2.5).

Da bei der Lithiierung eines bromierten Aromaten immer mit einem Halogen-Lithium-Austausch zu rechnen ist, musste das entsprechende *m*-Brom-2-Phenylimidazolyethanol nach der klassischen Methode von *Weidenhagen*¹¹⁴ und *Huebner*¹¹⁵ dargestellt werden.

Zuerst wurde der für die Zyklisierungsreaktion notwendige Synthesebaustein 1,4-Dihydroxybutan-2-on (**143**) hergestellt. Die Synthese gelingt problemlos ausgehend von dem käuflichen 2-Butin-1,4-diol (**142**) nach einer Vorschrift von *Reppe*¹⁷³ in stark verdünnter Schwefelsäure.

Das 2-Butin-1,4-diol wird unter Säurekatalyse und Anlagerung von Hg²⁺ zum intermediären 1-Hydroxy-3-buten-2-on umgelagert, dessen endständige, hochreaktive Doppelbindung unter Wasseranlagerung zum 1,4-Dihydroxybutan-2-on weiterreagiert. Es handelt sich hierbei um eine stark exotherme Reaktion, in deren Verlauf es auch zu Reaktionen mit noch nicht umgesetztem 2-Butin-1,4-diol oder zu Selbstkondensation des Produktes kommen kann. Es muss deshalb darauf geachtet werden, dass die Reaktionstemperatur 30 °C nicht überschreitet und in sehr stark verdünnten Lösungen gearbeitet wird.

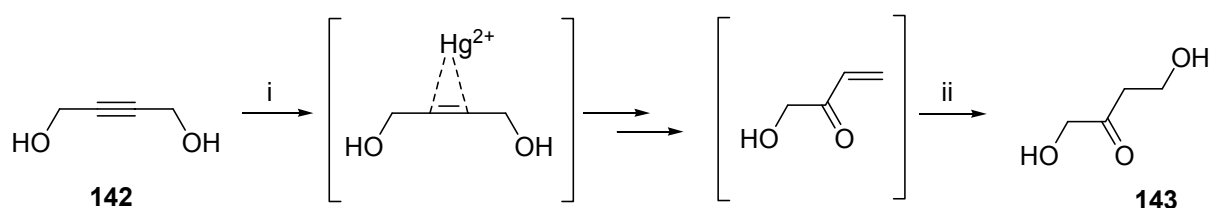


Abb. 2-62: i) HgSO₄, H₂SO₄, H₂O; ii) H₂O, H₂SO₄, dann BaCO₃

Im nachfolgenden Schritt wird das 1,4-Dihydroxybutan-2-on nach der klassischen Vorschrift von *Huebner*¹¹⁵ mit 3-Brombenzaldehyd und einer überstöchiometrischen Menge Kupfer(II)acetat in konzentrierter Ammoniak-Lösung umgesetzt. Es resultiert ein graubraunes Kupfer(I)-Salz des Zyklisierungsproduktes, das zur Entfernung des Cu(I) in verdünnter Salzsäure suspendiert und mit Schwefelwasserstoff-Gas versetzt wird. Nach Abtrennung des Cu₂S wird das Produkt **145** säulenchromatographisch nachgereinigt.

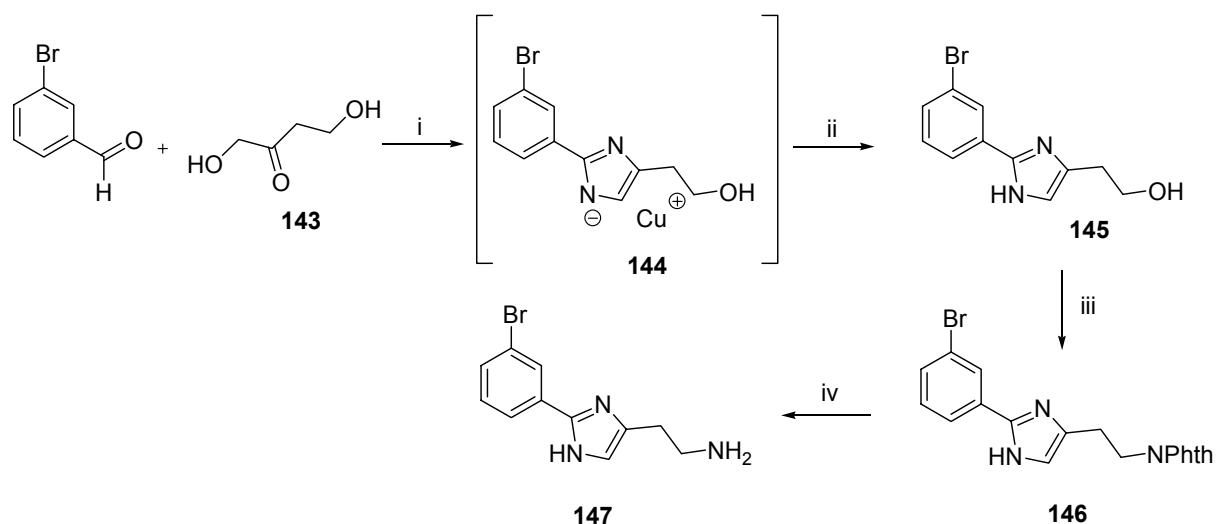


Abb. 2-63: i) Cu(II)acetat, NH_3 aq, 60 °C; ii) 2 M HCl, H_2S ; iii) Phthalimid, TPP, DIAD, THF; iv) $\text{H}_5\text{N}_2\text{OH}$, EtOH, 4 M HCl, Δ

Die Kopplung der Phenylhistamine an das N^α der Histamin-Seitenkette erfolgte nach Bromierung der Hydroxyethyl-Verbindungen mit siedender Bromwasserstoffsäure. Die resultierenden Bromethyl-Derivate konnten unter gelindem Erwärmen in alkalischem Medium mit einem Überschuss Histamin-Base zu den dimeren Histaminen umgesetzt werden. Leider verliefen die Reaktionen trotz eingesetztem Überschuss an Amin regelmäßig unter Ausbildung des doppelt alkylierten Amins, was aufwendige Reinigungsschritte nach sich zog. So mussten die Endverbindungen **151**, **152** und **153** mittels präparativer HPLC getrennt werden.

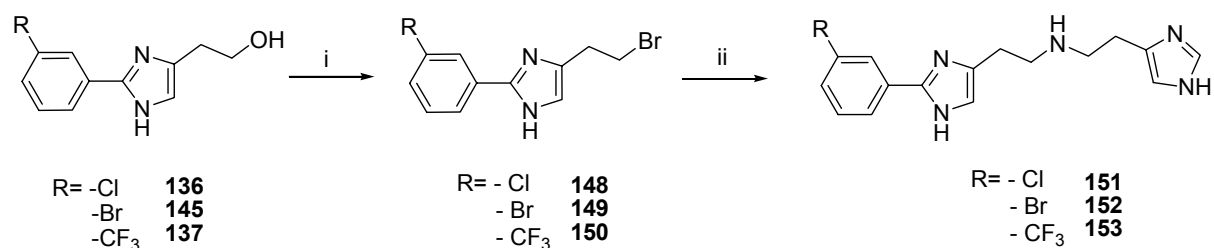


Abb. 2-64a: i) HBr ($w = 47\%$), reflux; ii) Histamin, K_2CO_3 , KI, EtOH, H_2O , 60 °C

Abb. 2-64b zeigt exemplarisch den Verlauf der LC-Trennung des trifluormethylierten Derivates mit den durch HPLC-MS-Untersuchungen identifizierten Hauptpeaks der Zielverbindung **153** (74 %) und des doppelt alkylierten Produkts (10 %).

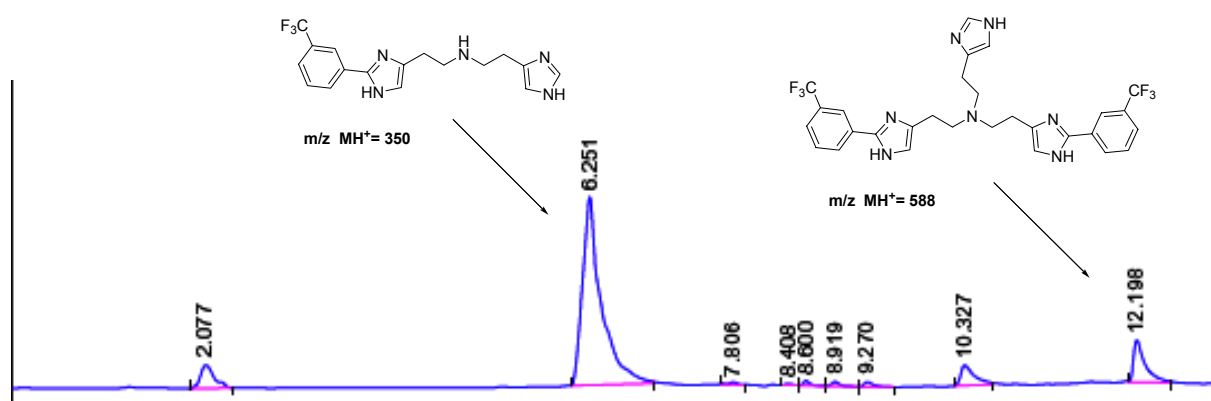


Abb. 2-64b: LC-Trennung des Produktgemisches zur Synthese von **153**^(a)

Die beschriebenen präparativen Schwierigkeiten führten zu Überlegungen, die Zielverbindungen auf anderem Wege zu generieren.

Eine Aufoxidation der Alkoholfunktion nach *Swern* zum Aldehyd war bei den Verbindungen **136**, **137** und **145** ohne Imidazol-*N*-Schutzgruppe nicht möglich und führte zu einem unübersichtlichen Produktgemisch. Versuche, den entsprechenden Alkohol unter *Mitsunobu*-Bedingungen mit Histamin umzusetzen, schlugen fehl. Nach *Herr*¹⁷⁴ kann die Acidität des Amins durch elektronenziehende Gruppen so weit erhöht werden, dass der nukleophile Charakter für die Substitution des Alkohols ausreicht. Im geschilderten Fall wurde das Amin mit einer Dimethylaminosulfamoyl-, einer Tosyl-, einer Boc- oder Trifluoracetyl-Gruppe versehen. Die Reaktivität der resultierenden Amide war aber offensichtlich nicht groß genug, um sich mit dem Alkohol umzusetzen.

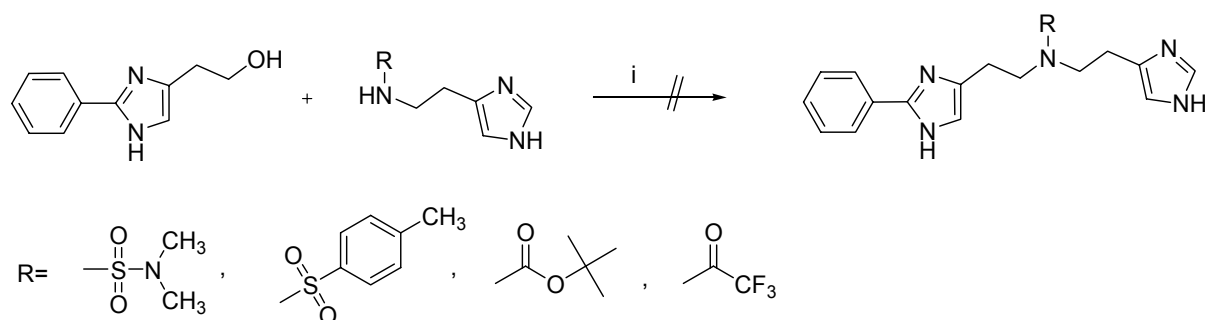


Abb. 2-65: i) TPP, DEAD, THF, 0 °C

^(a) Die Trennung erfolgte mit einer LabID 70 Säule / Phenomenex luna 3 μ C-18; 150x4,6mm Gradientenelution: CH₃CN 3 % / H₂O (0,0059 % TFA) → CH₃CN 95% / H₂O (0,0059 % TFA) Injektionsvolumen: 10,0 μ l; Säulentemperatur: 25 °C; Flussrate: 1,0 ml/min

Auch das bivalente α -Methyl-verzweigte 2-Phenylhistamin **154b** konnte unter den geschilderten Reaktionsbedingungen nicht dargestellt werden.

Das geschützte 5-(2-Hydroxypropyl)-2-phenylimidazol wurde unter milden Bedingungen einer Iodierung nach *Mukaiyama* unterzogen und das Produkt **154a** entsprechend der o.g. Vorschrift im alkalischen Medium mit der Histamin-Base umgesetzt. Bei der Reaktion kam es anstelle der Kopplungsreaktion zu einer Eliminierung des Iodids unter Ausbildung einer Doppelbindung (**Abb. 2-66**). Ein weiterer Versuch unter Verwendung von NaH in DMF führte zu dem gleichen Ergebnis.

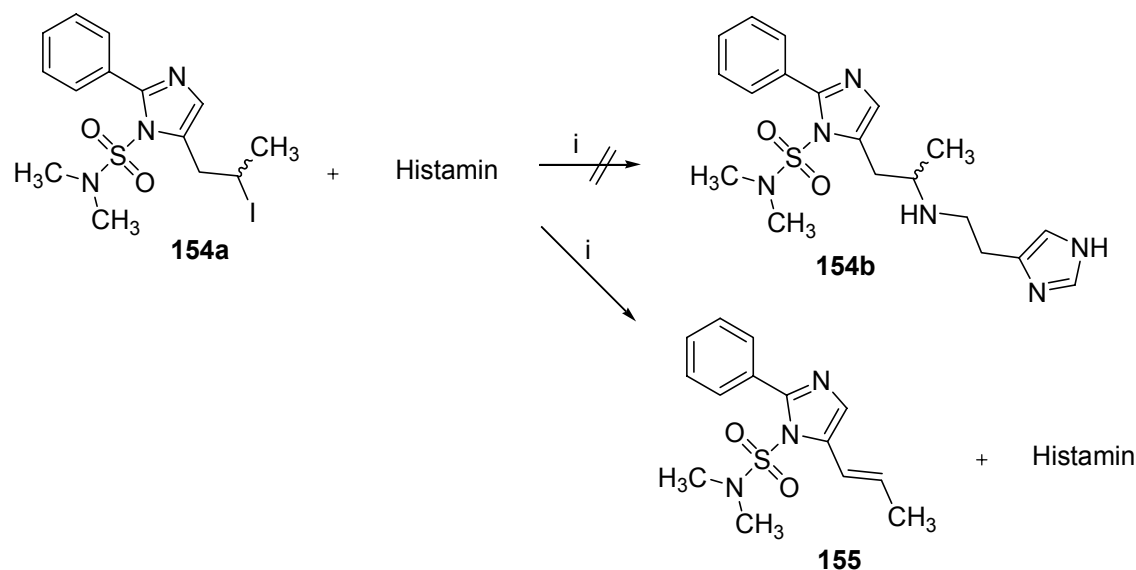


Abb. 2-66: i) K_2CO_3 , EtOH, reflux oder NaH, DMF, 60 °C - RT

Tabelle 2-7 zeigt die dargestellten N^1 -substituierten 2-Phenylhistamine.

R ¹	-H	-OCH ₃	-F	-Cl	R ²	-H	-OCH ₃	-F	-Cl	-Br	-CF ₃
No	125	126	127	130	No	131	132	133	151	152	153

Tab. 2-7

2.7.3 Darstellung neuartiger dimerer 2-Phenylhistamine

Zur besseren Beschreibung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen erschien es sinnvoll, Dimere von 2-Phenylhistamin herzustellen. *Kramer*¹¹⁰ beschreibt eine Verbindung, die formal einem *N*^α-verbrückten Histaprodifen-Derivat entspricht. Dieses dimere Histaprodifen zeichnet sich durch etwas geringere intrinsische Aktivität im Vergleich zu Histamin aus. Die Wirkstärke stieg jedoch im Vergleich zu Histamin auf das 17-fache, im Vergleich zu dem *N*^α-unsubstituierten Histaprodifen auf das 15-fache. Exemplarisch wurden drei Derivate synthetisiert, die ausgehend von dem entsprechenden *N*-geschützten Acetaldehyd **120** sowie den substituierten 2-Phenylhistaminen **209c**, **122b** und **141** leicht zugänglich waren.

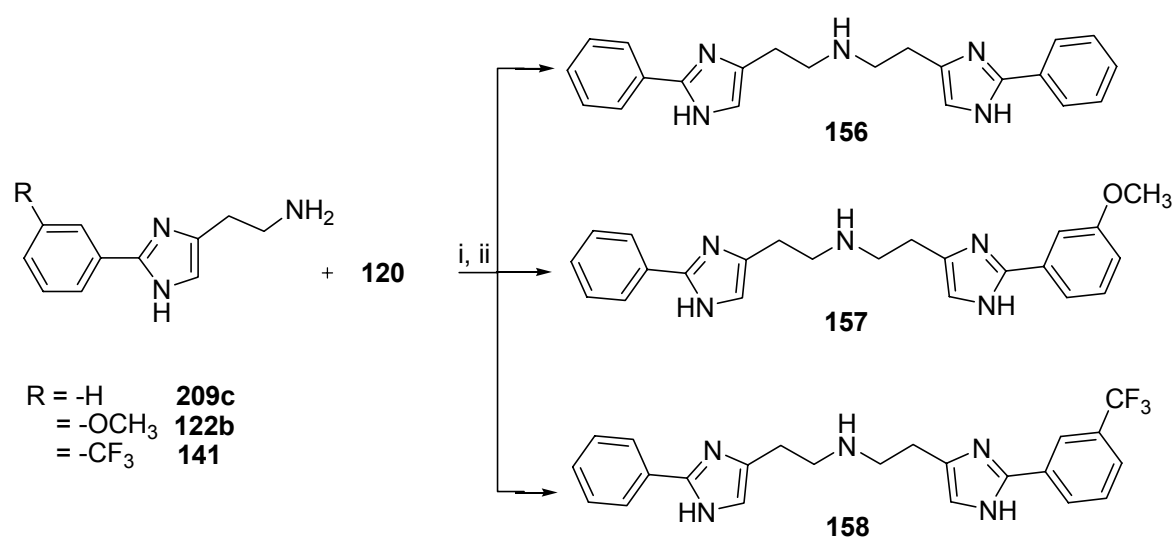


Abb. 2-67: i) MeOH, 4 h, dann NaBH₄, 4 h; ii) 2 M HCl, reflux

2.8 Darstellung der 2-Methyl-Imidazolypropylguanidine

Ausgangsverbindung für die Synthese der Imidazolypropylguanidine stellt 3-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)propan-1-ol, auch **Synthon A** genannt, dar. **Synthon A** kann in mehreren Schritten nach *Stark et al.*¹⁷⁵ aus kommerziell erhältlicher Urocaninsäure gewonnen werden. Zunächst wird die endständige Carbonsäurefunktion mit Methanol verestert und danach die α,β -ungesättigte Seitenkette mit Palladium-Kohle und Wasserstoff unter erhöhtem Druck hydriert. Es folgt die Einführung einer Triphenylmethyl-Schutzgruppe in den Imidazol-Kern. Die Tritylierung erleichtert die Handhabung und Aufreinigung der Produkte und führt zu höheren Ausbeuten bei dem anschließenden Reaktionsschritt, bei dem der Ester mit LiAlH_4 glatt zum Alkohol reduziert wird.

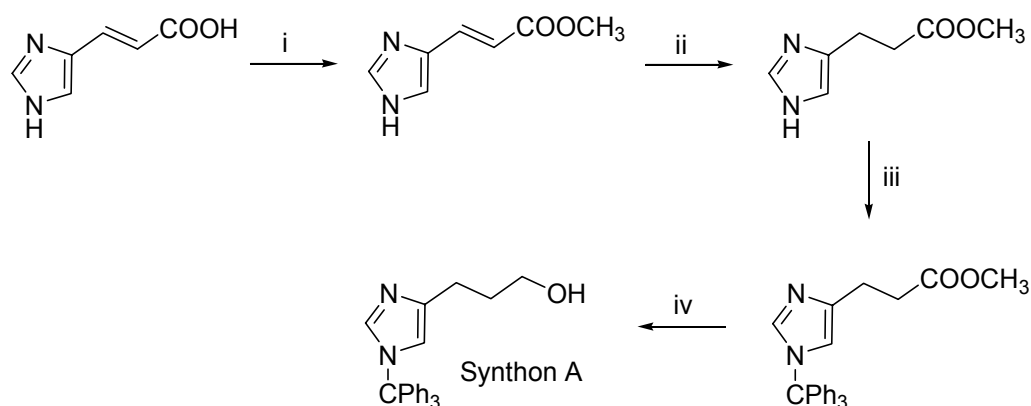


Abb. 2-68: i) MeOH , H_2SO_4 ; ii) Pd/C , H_2 , 10 bar; iii) Trt-Cl , NEt_3 , THF ; iv) LiAlH_4 , THF

Zur Einführung einer Methylgruppe in die Position 2 des Imidazolringes muss die Alkoholfunktion mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen werden. Die Wahl fiel auf die *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe, da diese Schutzgruppe gegenüber $n\text{-BuLi}$ stabil ist und selektiv, ohne Gefahr der Trityl-Abspaltung, entfernt werden kann.¹⁷⁶

Das dementsprechend geschützte **Synthon A** wurde nun bei 0 °C und unter Zugabe von TMEDA lithiiert und mit einem Überschuss Iodmethan umgesetzt. Die Reaktion verläuft mit sehr guten Ausbeuten von bis zu 85 %. Abspaltung der Schutzgruppe mittels Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) führt zur gewünschten Zielverbindung 3-(2-Methyl-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)propan-1-ol **161**, im Folgenden **Synthon B** genannt.

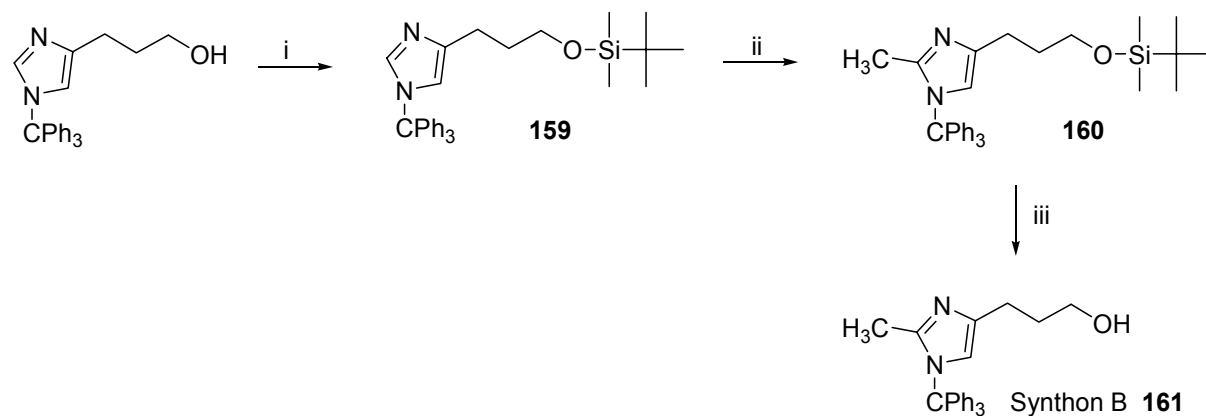


Abb. 2-69: i) TBDMS-Cl, NEt₃, DMAP, THF; ii) *n*-BuLi, TMEDA, CH₃I; iii) TBAF, THF

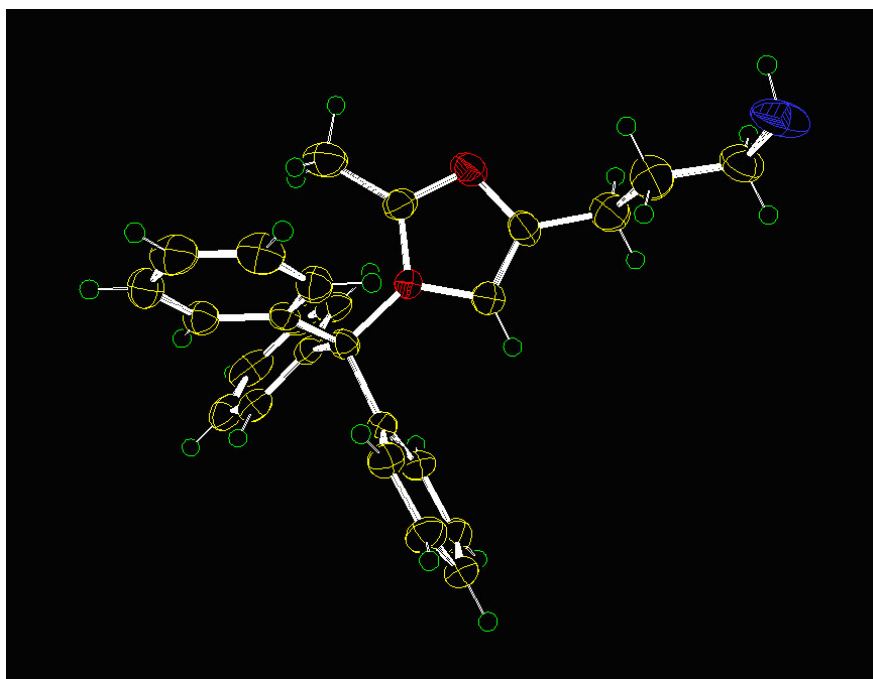


Abb. 2-70: Röntgenstruktur des Syntheseintermediats **Synthon B**

Als zweiter zentraler Synthesebaustein fungierte das Cbz-geschützte Guanidin **162**, das aus Guanidin-HCl und Benzyloxycarbonylchlorid (Cbz-Chlorid, auch Z-Chlorid genannt) in stark alkalischem Medium dargestellt werden kann.¹⁷⁷ Guanidin ist eine der stärksten organischen Basen ($pK_b \approx 0,3$), deren konjugierte Säure in hohem Maß mesomeriestabilisiert ist. Für die Deprotonierung des Guanidins kommen also nur starke Basen, wie NaOH oder KOH in Frage. Das entstandene Guanidinium-Anion kann nun im Sinne eines nukleophilen Angriffs auf das Carbonyl-C-Atom mit dem Benzyloxycarbonylchlorid unter Ausbildung des zweifach Cbz-geschützten Guanidins abreagieren.

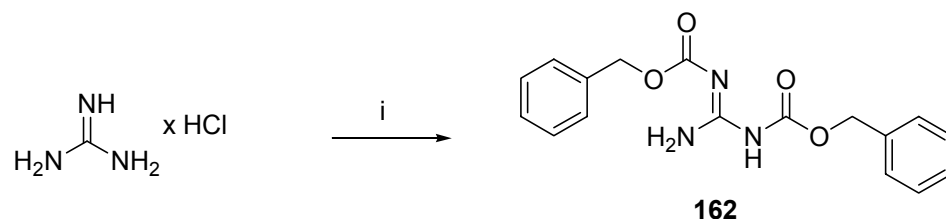


Abb. 2-71: i) KOH, H₂O / CH₂Cl₂, 0 °C

Zur Kopplung von **Synthon B** mit dem Cbz-geschützten Guanidin wird wiederum die *Mitsunobu*-Reaktion herangezogen. Die Acidität der NH-Funktionalität ist durch die Benzyloxycarbonyl-Gruppe so weit erhöht, dass die Umsetzung mit Alkoholen in hoher Ausbeute möglich ist.¹⁷⁸

Das Kopplungsprodukt wird anschließend mit Pd/C und Wasserstoff unter erhöhtem Druck von den Cbz-Schutzgruppen befreit und für die folgenden Reaktionen säulenchromatographisch aufgereinigt. Die Trityl-Schutzgruppe am Imidazolring muss für die Umsetzung mit den Carbonsäuren erhalten bleiben. Zur Darstellung der Verbindung **165** wird ein kleiner Teil von **164** mit Trifluoressigsäure in CH₂Cl₂ entschützt und als Trifluoracetat auskristallisiert.

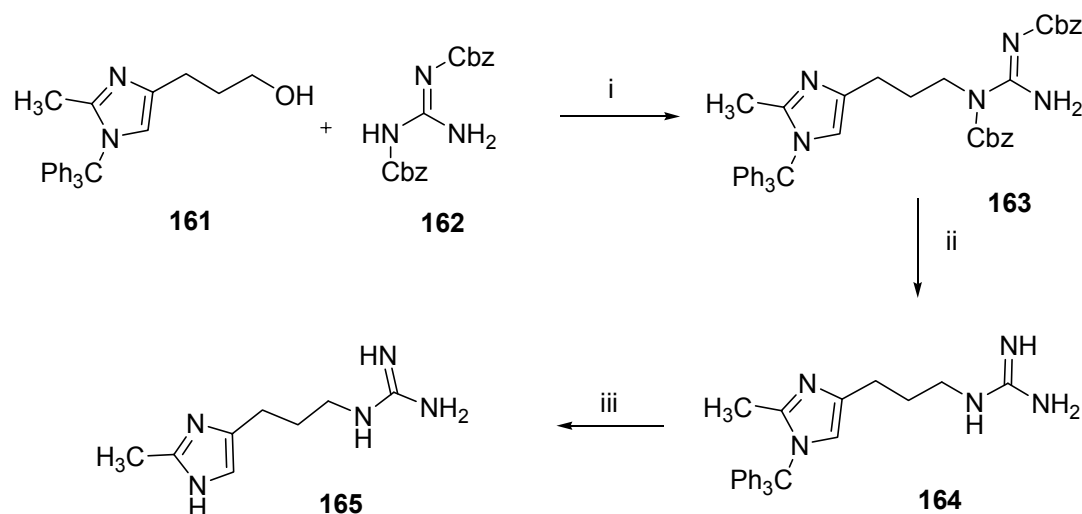


Abb. 2-72: i) DEAD, TPP, THF; ii) Pd / C, H₂, 10 bar; iii) F₃CCOOH, CH₂Cl₂, RT

Verbindung **164** wird nun unter Ausbildung einer Amidbindung (*N*⁶-Acylierung) in Gegenwart von NaH und Carbonyldiimidazol (CDI) mit den entsprechenden Carbonsäuren gekoppelt (**Abb. 2-75**).

Als Carbonsäuren dienen 3-Phenylbuttersäure, 3-Cyclohexylbuttersäure und 3-Phenyl-3-(thiazol-2-yl)propionsäure. Die 3-Cyclohexylbuttersäure (**166**) kann über eine Rhodium-

katalysierte Hydrierung in Essigsäure aus der käuflichen 3-Phenylbuttersäure hergestellt werden.

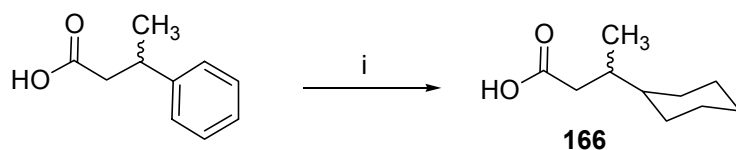


Abb. 2-73: i) Rh / Al₂O₃, CH₃COOH, 5 bar

Rhodium eignet sich besonders gut als Hydrierungskatalysator, da die Reaktion unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur verläuft und selektiv das aromatische System hydriert wird (**Abb. 2-73**).¹⁷⁹ Carbonsäure-Funktionen, Ketone und olefinische Doppelbindungen werden unter diesen Reaktionsmodalitäten nicht angegriffen. Alternativ kann auch PtO₂ eingesetzt werden, während bei Verwendung von Nickel-, Ruthenium- oder Palladium-katalysatoren weitaus drastischere Reaktionsbedingungen nötig sind und eine derart chemoselektive Hydrierung nicht immer möglich ist.

Die 3-Phenyl-3-(thiazol-2-yl)propansäure kann ausgehend von 2-Bromthiazol in einer Mehrschrittsynthese hergestellt werden.^(a)

Die eigentliche Kopplung zu den Acylguanidinen gelingt nach Aktivierung der Carbonsäuren mit CDI zu den entsprechenden *N*-Acylimidazolen. Nach *Staab*¹⁸⁰ führt die Reaktion von aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren mit CDI initial zur Ausbildung eines gemischten Anhydrids, das nach einer Umlagerung (die einer intramolekularen S_N-Reaktion entspricht), unter Abstraktion von CO₂ das gewünschte *N*-Acylimidazol bildet. Die Tendenz zur Bildung der Imidazolide ist durch die Elimination des CO₂ aus dem Reaktionsgleichgewicht begünstigt (**Abb. 2-74**).

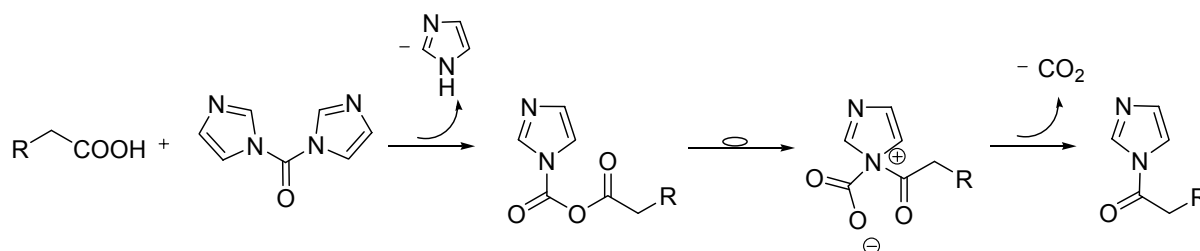


Abb. 2-74

Damit die aktivierte, hoch reaktive Carboxyl-Funktion mit dem **Synthon B** in Reaktion treten kann, muss die Guanidin-Funktion mit NaH deprotoniert werden. Jetzt kann das freie

^(a) Für die Bereitstellung der 3-Phenyl-3-(thiazol-2-yl)propansäure danke ich Herrn Dr. P. Ghorai

Elektronenpaar des Guanidin-Stickstoffs die Carbonyl-Funktion am Kohlenstoff unter Ausbildung der Amidbindung nukleophil angreifen.

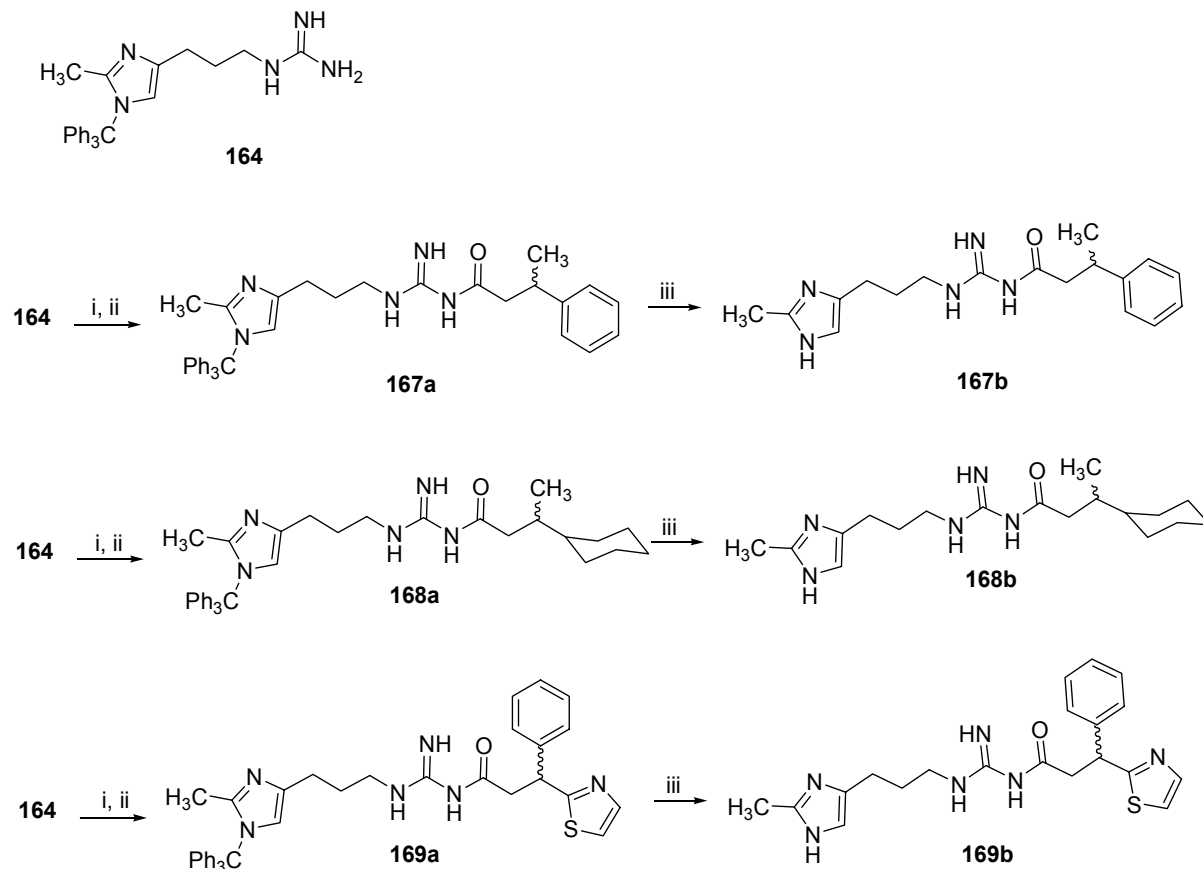


Abb. 2-75: i) NaH, DMF, 60 °C; ii) CDI, R-COOH, DMF, 50 °C; iii) F₃CCOOH, CH₂Cl₂, RT

Die resultierenden *N*^c-acylierten 2-Methylimidazolylpropylguanidine müssen im nächsten Schritt unter Verwendung von wasserfreier Trifluoressigsäure in Dichlormethan entschützt werden. Die Endverbindungen **167b** – **169b** werden säulenchromatographisch gereinigt und als Hydrogenoxalate gefällt.

2.9 Synthese der 2-substituierten Imidazolypropanoxy-acetophenone und Analoga

2.9.1 Derivate mit 2-Phenylimidazolypropanoxy-Struktur und Variation der Acetophenongruppe

Zuerst sollten die 2-Phenylimidazol-Analoga der potentesten (partiellen) H_1 -Agonisten aus der FUB-372-Reihe¹¹² synthetisiert werden. Die Zielverbindungen unterscheiden sich lediglich durch das Substitutionsmuster des Acetophenon-Rings und konnten über drei unterschiedliche Synthesewege dargestellt werden.

Ausgangsverbindung für die Synthese stellte wiederum das dimethylaminosulfamoylierte 2-Phenylimidazol **102b** dar, das über einen Lithiierungsschritt mit einer C-3-Seitenkette versehen werden konnte. Als C-3-Gruppen-Donator fungierte 1-Iod-3-chlorpropan, das in guter Ausbeute in Position 5 des Imidazolringes eingeführt werden kann. Das resultierende 3-Chlorpropan-Intermediat **170a** wird daraufhin einer *Williamson*-Ethersynthese unterzogen, wobei die kommerziell erhältlichen 4-Hydroxyacetophenon-Derivate als Reaktionspartner dienten. Aufgrund der hohen Acidität der phenolischen OH-Gruppe konnte mit pulverisiertem Kaliumcarbonat in Ethanol gearbeitet werden. Das in situ entstehende Phenolat ließ sich bei Siedetemperatur in guten Ausbeuten zwischen 65-85 % der Theorie mit dem Elektrophil umsetzen. Bisweilen konnte beobachtet werden, dass es in sehr geringem Maße (0-3 % der Theorie), vor allem bei längerer Reaktionszeit, auch zur Bildung des entsprechenden Ethylethers durch Reaktion mit dem Lösemittel kam, was massenspektrometrisch verifiziert werden konnte.

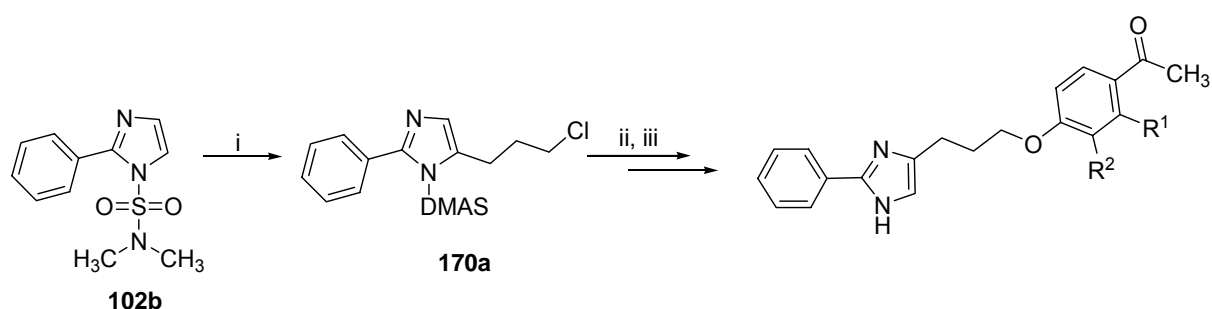
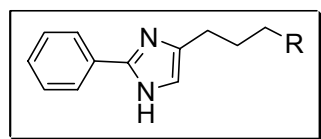


Abb. 2-76: i) *n*-BuLi, THF, -40 °C, I-(CH₂)₃-Cl; ii) korr. 4-Hydroxyacetophenon, EtOH, K₂CO₃, reflux; iii) 2 M HCl, reflux

Die Verbindungen wurden jedoch nicht isoliert, sondern, falls vorhanden, säulenchromatographisch entfernt. Im letzten Schritt wurde die Schutzgruppe durch Refluxieren in 2 M Salzsäure eliminiert. Beim Abkühlen der Lösung kristallisieren die Produkte als schwer wasserlösliche (!) Hydrochloride analysenrein aus.

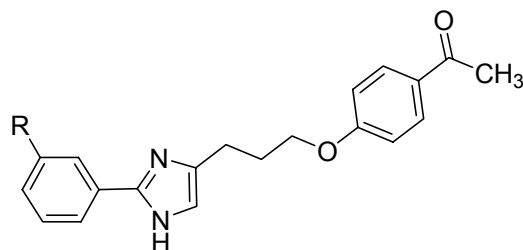
Die auf diese Weise dargestellten Endverbindungen zeigt Tabelle 2-8.



171b	170c	173b	174	175b	176b

Tab. 2-8

Nach der gleichen Methode konnten auch 2-Phenylimidazol-Analoga mit Substituenten am 2-Phenyl-Rest dargestellt werden. Da sich die *meta*-Substitution vorteilhaft auf die Selektivität und Aktivität am H₁-Rezeptor auswirkt, wurden ausgehend vom 2-(3-Tolyl)-1*H*-imidazol und 2-(3-Methoxyphenyl)-1*H*-imidazol die Verbindungen **177b** und **178b** synthetisiert.



R= -CH₃ **177b**
 -OCH₃ **178b**

Nicht alle Endprodukte konnten entsprechend diesem Reaktionsschema gewonnen werden, da einige interessante Acetophenon-Analoga nicht als 4-Hydroxy-Derivate erhältlich waren. Die 2-Phenylimidazol-Analogen der als partiell H₁-agonistisch beschriebenen Verbindungen mit 2-Methoxyacetophenon- und Cyclopropyl-(phenyl)methanon-Rest mussten ausgehend von Cyclopropyl-(4-fluorophenyl)methanon und 1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)ethanon durch eine nukleophile aromatische Substitutionsreaktion (S_NAr) dargestellt werden. Als Nukleophil diente das tritylierte 3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)propan-1-ol, im Folgenden **Synthon D** genannt.

Die Synthese von **Synthon D** gelingt aus trityliertem 2-Phenylimidazol, das bei 0 °C nach Lithiierung und Reaktion mit wasserfreiem DMF in Position 5 am Heterozyklus formyliert werden kann. Der Aldehyd wird im Sinne einer *Horner-Emmons*-Reaktion mit Trimethylphosphonoacetat zum α,β-ungesättigten Ester umgesetzt.¹⁸¹ Hydrierung der Dop-

pelbindung mit Pd/Kohle und Wasserstoff unter erhöhtem Druck, gefolgt von der Reduktion des Esters zum Alkohol, führt schließlich zum gewünschten **Synthon D**. Eigene Untersuchungen zeigten, dass sich Verbindung **181** mit einem Überschuss LiAlH_4 in siedendem THF unter Reduktion der Esterfunktion und Hydrierung der Doppelbindung in einem Schritt in das entsprechende Propan-1-ol **182** überführen lässt. Die längere Reaktionsdauer bei dieser Synthesevariante führte zwar zu einer geringfügigen Schutzgruppenabspaltung, diese erwies sich jedoch aufgrund der guten säulenchromatographischen Abtrennbarkeit der ungeschützten Verunreinigung als unproblematisch.

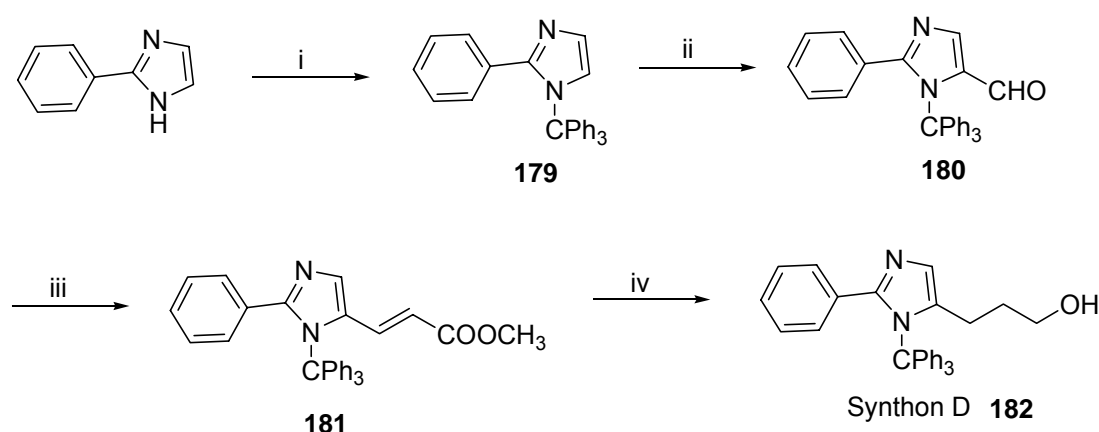


Abb. 2-77: i) Trt-Cl , NEt_3 ; ii) $n\text{-BuLi}$, THF, DMF; iii) DME, NaH, Trimethylphosphonoacetat, 60°C ; iv) LiAlH_4 , THF, 6 h reflux

Für die folgenden Substitutionsreaktionen wurde auf die käuflichen Fluoraromaten zurückgegriffen, da die Reaktivität der Halogen-Abgangsgruppen bei $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -Reaktionen in der Reihenfolge $\text{I} < \text{Br} < \text{Cl} \ll \text{F}$ zunimmt. Der stark elektronenziehende Charakter des Fluors erleichtert zusätzlich den folgenden Anlagerungsschritt des Nukleophils, da es zu einer Positivierung des aromatischen Systems und Stabilisierung der anionischen Zwischenstufe (*Meisenheimer-Komplex*) kommt.

Die Reaktion wird in Toluol mit pulverisiertem KOH und unter Zuhilfenahme von 18-Krone-6 bei Temperaturen von $110\text{--}120^\circ\text{C}$ durchgeführt (**Abb. 2-78**). Im Gegensatz zu der von *Stark et al.*^{182,183} beschriebenen Methode mit NaH in DMF führt diese Vorgehensweise zu höheren Ausbeuten von bis zu 60 % d. Th..

Eine besonders schonende Methode zur Synthese der Phenolether stellt die *Mitsunobu*-Reaktion dar. Unter Ausnutzung der aciden Phenol-OH-Gruppe kann mit Diethylazodicarboxylat (DEAD) und Triphenylphosphin die alkoholische Funktion des **Synthons D** zum Ether gekuppelt werden (**Abb. 2-78**). Die Reaktion wurde auch bei der Darstellung der kettenkürzeren Derivate **188** und **189b** durchgeführt (**Abb. 2-79**).

Die Entfernung der Schutzgruppe durch vierstündiges Refluxieren in 2 M Salzsäure führte schließlich zu den Endverbindungen, die entweder als Hydrochloride analysenrein ausfielen, oder nach Aufreinigung als Hydrogenoxalate gefällt wurden.

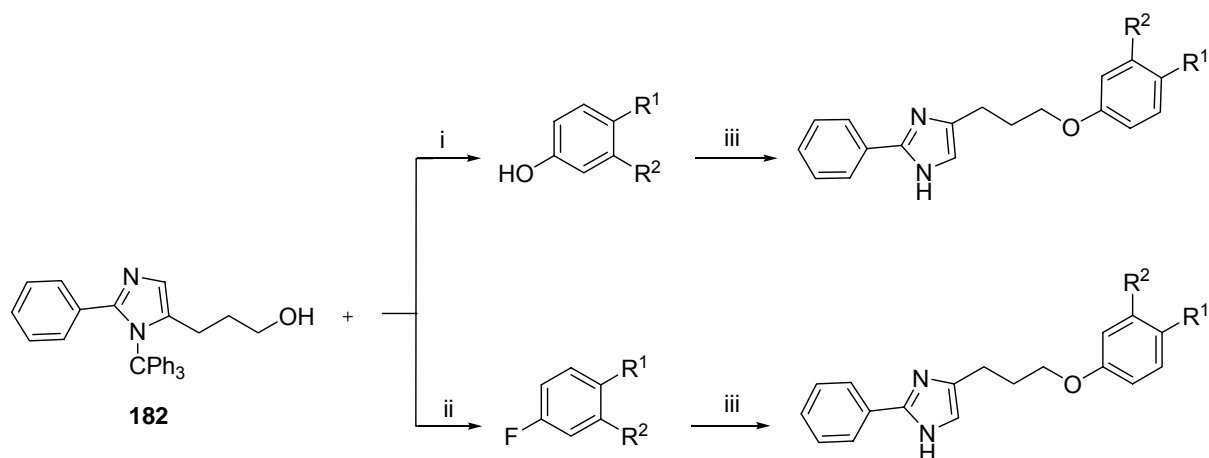


Abb. 2-78: i) DIAD, TPP, Phenol, THF; ii) KOH, 18-Krone-6, Fluoraromat, Toluol, 110 °C; iii) 2 M HCl/THF, reflux

Tab. 2-9 zeigt die nach diesen Methoden synthetisierten Endverbindungen.

183	184	185	186

Tab. 2-9

2.9.2 Derivate mit 2-Phenylimidazolylalkoxyacetophenon-Struktur und Variation der Kettenlänge

Neben den 2-Phenylpropanoxyacetophenonen sollte nun auch der Einfluss der Seitenkettenlänge zwischen dem Imidazol-Zyklus und dem Acetophenon-Rest untersucht werden. Die Variation der Spacerlänge war nach den durchgeführten Untersuchungen zur Einführbarkeit von Substituenten in 4(5)-Position des in 2-Stellung blockierten Imidazols problemlos möglich.

Zur Synthese der Verbindungen mit C-1 und C-2-Spacer wurden die nach **Abb. 2-79** (siehe auch **Kap. 2-10**) dargestellten Alkohole durch eine *Mitsunobu*-Reaktion mit dem 4-Hydroxyacetophenon gekuppelt. Die Synthese verläuft mit sehr guten Ausbeuten von 83 % für **188** und 80 % für **189b**. Die Endverbindungen werden nach dem Entschützen mit 2 M HCl in analysenreiner Form als Hydrochloride gewonnen.

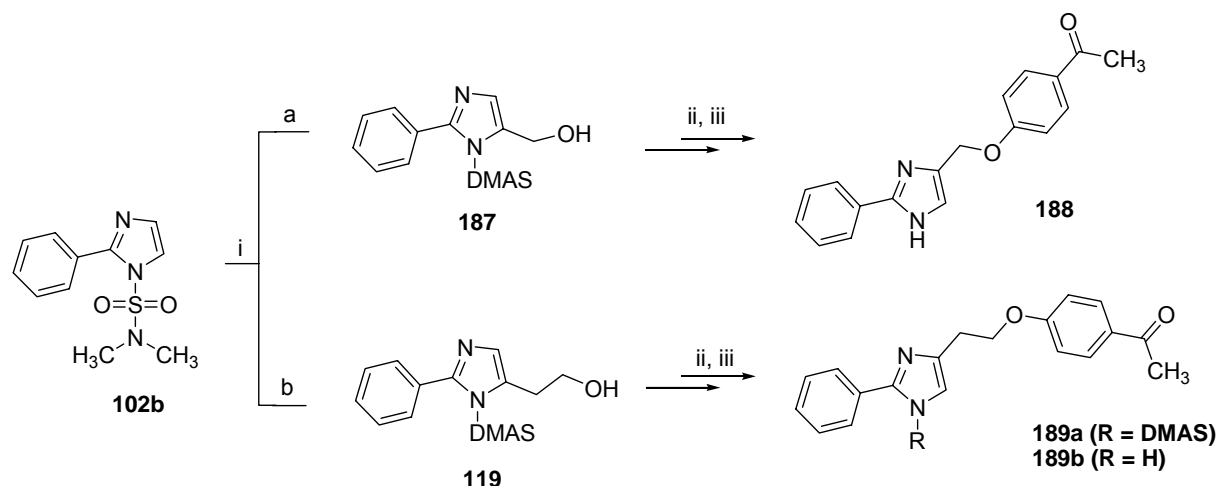


Abb. 2-79: i) *n*-BuLi, THF, -78 °C, a) (HCHO)_n, b) Ethylenoxid; ii) TPP, DIAD, 4-Hydroxyacetophenon; iii) 2 M HCl, reflux

Die längerkettigen 2-Phenylimidazolylacetophenone konnten in Analogie zu den Propanoxyacetophenonen aus dem geschützten 2-Phenylimidazol durch Umsetzung mit den entsprechenden 1-Iod- ω -chloralkanen oder Dibromalkanen generiert werden.

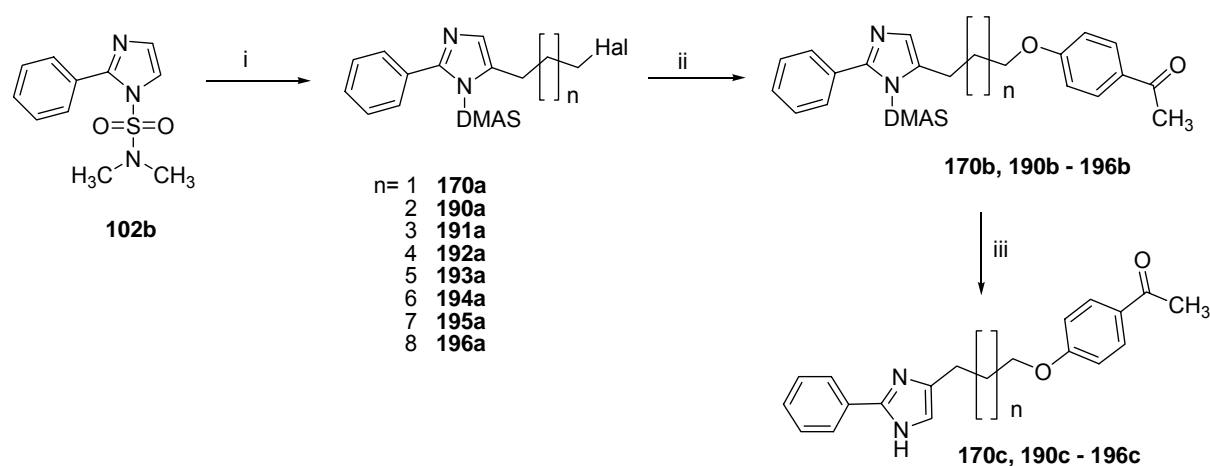


Abb. 2-80: i) *n*-BuLi, THF, -40 °C, I-(CH₂)_n-Cl oder Br-(CH₂)_n-Br; ii) 4-Hydroxyacetophenon, EtOH, K₂CO₃, reflux; iii) 2 M HCl, reflux

Bei der Verwendung von Dibromalkanen ist zu beachten, dass das Elektrophil in einer Portion schnell dazugegeben wird. Langsames Zutropfen führt in nicht unerheblichem Maße

zur Ausbildung dimerer Phenylimidazole. **Abb. 2-81** zeigt beispielhaft ein dimeres Reaktionsprodukt, dessen Imidazole über einen C-5-Alkylspacer miteinander verbunden sind. Folglich wurden die entsprechenden 1-Iod- ω -chloralkane bevorzugt verwendet. Die im Vergleich zum Chlor weitaus höhere Reaktivität des Iods als Abgangsgruppe verhindert weitgehend die unerwünschte Bildung dimerer Produkte.

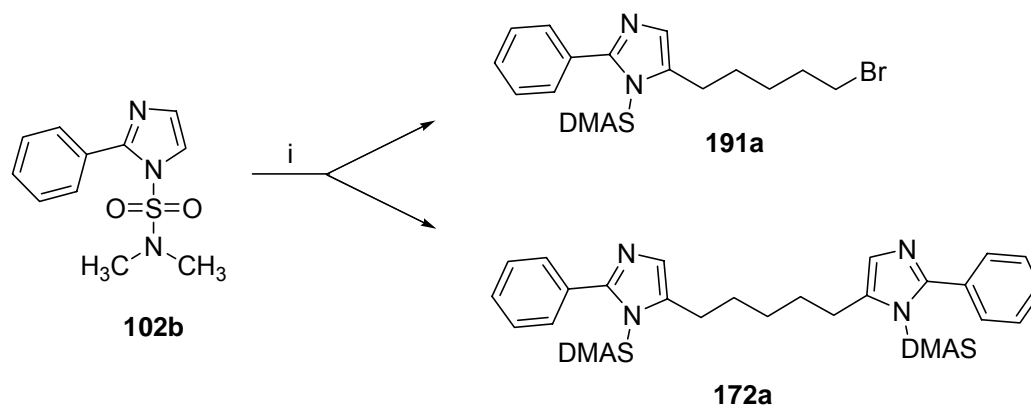
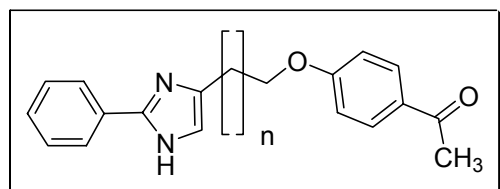


Abb. 2-81: i) *n*-BuLi. THF, -40 °C, Br-(CH₂)₅-Br

Verbindung **172a** wurde entschützt (\Rightarrow **172b**) und aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Substanz **156** ebenfalls als Antagonist am Histamin-H₁-Rezeptor getestet.

Die Acetophenonderivate mit Variation der Kettenlänge zeigt **Tabelle 2-10**.



n	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
No	188	189b	170c	190c	191c	192c	193c	194c	195c	196c

Tab. 2-10

2.9.3 Derivate mit 2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazolylpropanoxyacetophenon-Struktur

Struktur-Wirkungs-Überlegungen führten zu der Idee, noch zwei Derivate mit 3,3-Diphenylpropyl-Substitution in Position 2 des Imidazolkerns darzustellen. Die Synthese erfolgte wiederum auf zwei verschiedene Methoden.

Das Diphenylpropylimidazol wurde mit einer Dimethylaminosulfamoyl (DMAS)-Schutzgruppe versehen und bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Mischung aus $n\text{-BuLi}$ und Tetramethylethyldiamin (TMEDA) lithiiert. Zugabe von 1-Iod-3-chlorpropan in einer Portion und langsame Erwärmung auf Raumtemperatur führten zum DMAS-geschützten 5-(3-Chlorpropyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)imidazol (**197**). Das Produkt fällt als gelbliches Öl an, das nach einiger Zeit zu einer halbfesten Masse kristallisiert. Die Verbindung ist bei Raumtemperatur nicht stabil und sollte zügig umgesetzt werden.

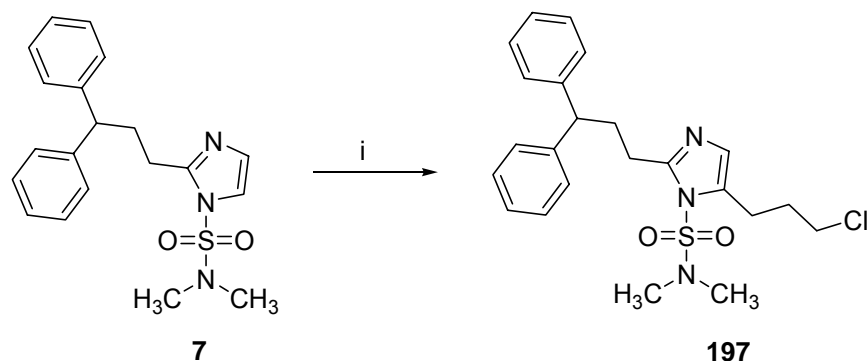


Abb. 2-82: i) $n\text{-BuLi}$, TMEDA, $\text{I}-(\text{CH}_2)_3\text{-Cl}$, THF, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$

Unter den in **Kap. 2.9.1** geschilderten Reaktionsbedingungen kann nun aus **197** und 4-Hydroxyacetophenon, sowie nach Schutzgruppenabspaltung die Endverbindung **200b** dargestellt werden. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt und als Hydrogenoxalat-Salz gefällt. Die Synthese verlief mit nur moderater Ausbeute von 30 % d. Theorie, weshalb für die Darstellung der zweiten Verbindung ein Alternativweg gesucht wurde.

Ausgehend von dem TBDMS-geschützten **Synthon A** (siehe **Kap. 2.8**) kann in wenigen Schritten der Synthesebaustein **199** (**Synthon C**) generiert werden. Lithiierung mit $n\text{-BuLi}$ bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Zusatz überstöchiometrischer Mengen TMEDA und Umsetzung mit 1-Iod-3,3-diphenylpropan führen in guter Ausbeute von 65 % zu Verbindung **198**.

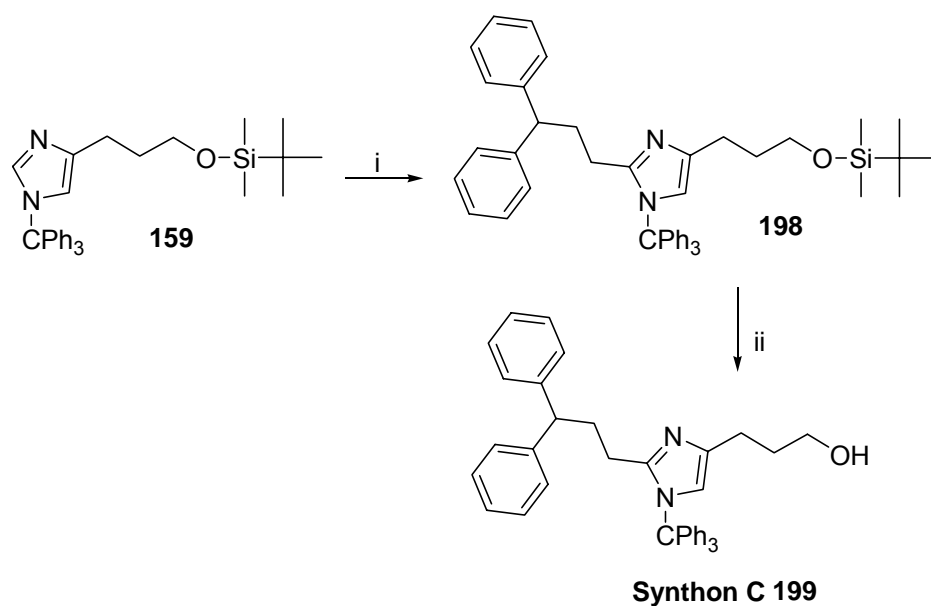


Abb. 2-83: i) *n*-BuLi, TMEDA, 1-Iodo-3,3-diphenylpropan; ii) TBAF, THF

Die selektive Schutzgruppenabspaltung erfolgt unter milden Bedingungen mit Tetrabutylammoniumfluorid in wasserfreiem THF und verläuft nahezu quantitativ.

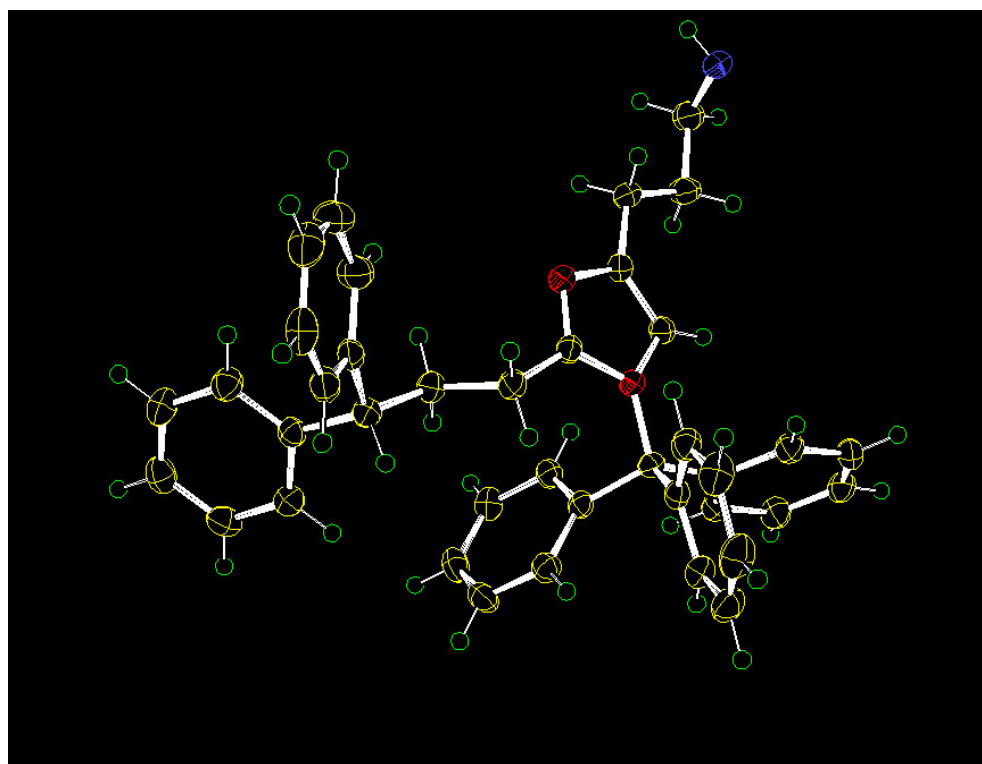


Abb. 2-84: Röntgenstruktur von **Synthon C**

Die resultierende Verbindung wird säulenchromatographisch gereinigt und unter *Mitsunobu*-Konditionen mit 4-Hydroxy-2-methylacetophenon zum Endprodukt **201b** umgesetzt. Die Ausbeute betrug bei dieser Synthesevariante 78 % d. Theorie.

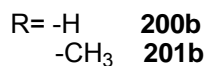
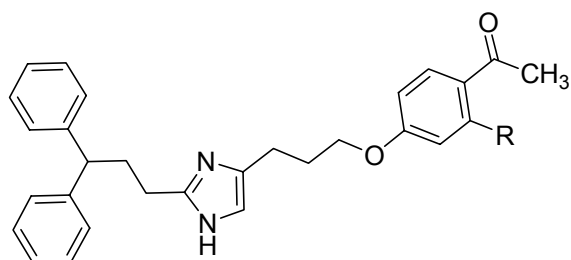
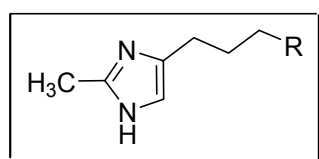


Abb. 2-85

2.9.4 Derivate mit 2-Methylimidazolypropanoxyacetophenon-Struktur

Da organopharmakologische Versuche am gpH₁-Rezeptor-Modell zwischenzeitlich die Tendenz erkennen ließen, dass der voluminöse Phenylrest in Position 2 einen völligen Verlust der agonistischen Wirkung am H₁-Rezeptor zur Folge hatte, wurde die Synthese weiterer Phenyl-Derivate eingestellt und untersucht, ob mit der Einführung kleinerer Alkylreste in Position 2 des Imidazolzyklus der partiell agonistische Effekt der Leitverbindung am gpH₁-Rezeptor reaktiviert werden kann. Als möglichst kleiner Substituent sollte die Methylgruppe dienen, da hier aus sterischen und elektronischen Gründen ein massiver Wirkverlust im Vergleich zu den höher substituierten **FUB 372**-Analogen weniger wahrscheinlich schien. **Tabelle 2-11** zeigt die dargestellten 2-Methylimidazolyacetophenon-Analoga.



204b	205b	206	207b	208b

Tab. 2-11

Die Synthese erfolgte für die Verbindungen **206**, **207b** und **208b** ausgehend von **Synthon B**, die der Verbindungen **204b** und **205b** ausgehend von käuflichem 2-Methylimidazol, bzw. 5-

(3-Chlorpropyl)-2-methylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid; Darstellung nach den in **Kap. 2.8** beschriebenen Methoden.

Die Einführung der 3-Chlorpropyl-Seitenkette in den geschützten 2-Methylimidazol-Ring (**Abb. 2-86**) erwies sich als problematisch, da sich, vermutlich durch partielle Lithiierung der Methyl-Gruppe, zahlreiche Nebenprodukte bildeten und die Aufreinigung der Zielverbindung **203** erschwerten.

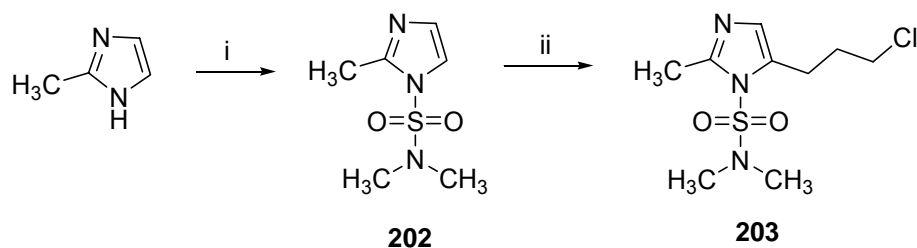


Abb. 2-86: i) NEt_3 , *N,N*-Dimethylaminosulfamoylchlorid;
 ii) *n*-BuLi, THF, -40°C , $\text{I}-(\text{CH}_2)_3\text{-Cl}$

Der weitere Syntheseverlauf, der sich an der bereits oben beschriebenen Vorgehensweise mit dem korrespondierenden 4-Hydroxyacetophenon orientierte, verlief mit guten Ausbeuten.

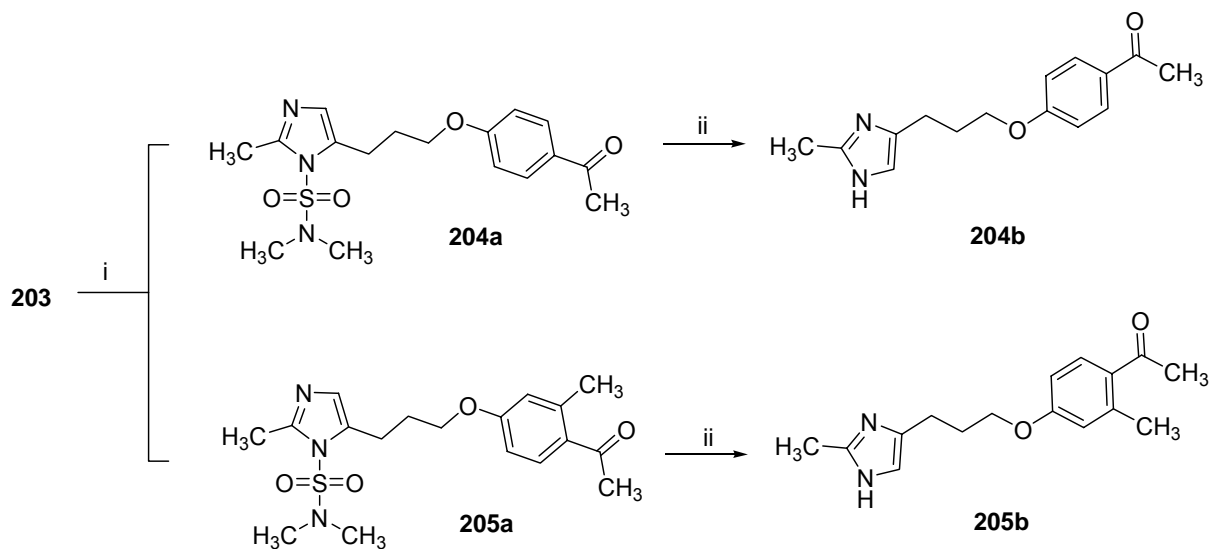


Abb. 2-87: i) EtOH, K_2CO_3 , reflux, korr. 4-Hydroxyacetophenon; ii) 2 M HCl, reflux

2.9.5 Derivate mit Oxim-Partialstruktur (Imoproxifan-Analoge)

Im Bereich der klassischen Imidazolylpropanoxyacetophenone, einer Gruppe sehr potenter Histamin- H_3 -Rezeptorantagonisten, verdient ein Oxim-Analoges besondere Aufmerksamkeit.

Setzt man die Ketofunktion der Leitverbindung **FUB 372** zum Oxim um, so erhält man Imoproxifan, einen der bislang wirkstärksten g_pH_3 -Rezeptorantagonisten.

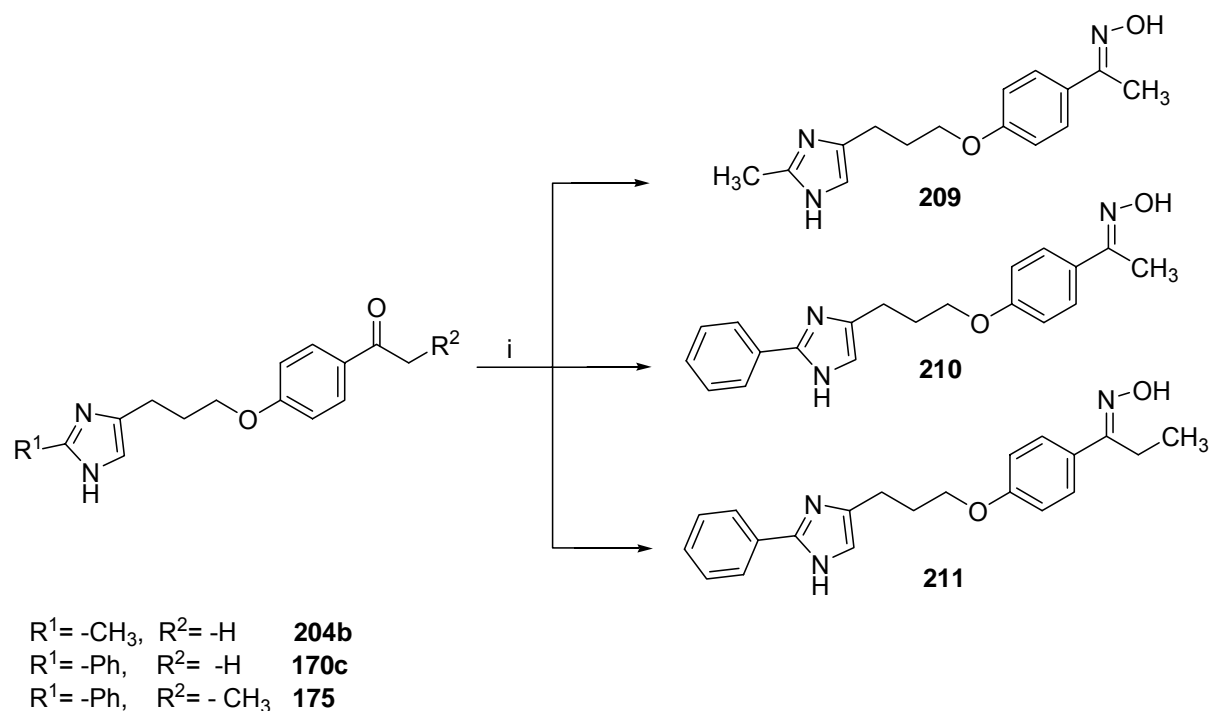


Abb. 2-88: i) Hydroxylamin Sulfat, Na_2CO_3 , EtOH, Δ

Folglich sollte der Einfluss der Substitution in Position 2 des Heterozyklus auf eine Beeinflussung der g_pH_3 -antagonistischen und, bei Verbindung **209**, der partiell agonistischen g_pH_1 -Rezeptoraktivität geprüft werden.

Die Zielverbindungen waren leicht aus den Acetophenonen zugänglich. Die Ausgangsverbindungen wurden für einige Stunden in siedendem Ethanol mit Hydroxylaminsulfat und fein pulverisiertem Na_2CO_3 refluxiert und damit quantitativ in die Oximverbindungen umgewandelt (**Abb. 2-88**).

2.9.6 Darstellung diverser strukturverwandter Verbindungen

Die enttäuschenden Resultate bei der Testung am Histamin- H_1 -Rezeptor führten zu der Idee, die Phenoetherstruktur durch eine basische Stickstofffunktion zu ersetzen. Das sekundäre Amin könnte möglicherweise als Wasserstoffdonator für die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung in der Rezeptorbindungstasche fungieren (**Abb. 2-89**).

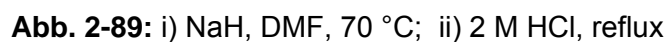


Abb. 2-90: i) Dioxan / H₂O, K₂CO₃, reflux 6 h; ii) 2 M HCl, reflux 2 h

2.10 Machbarkeitsstudie: Einführung von Seitenketten in 4/5-Position des Imidazolmoleküls

Im Folgenden sollte untersucht werden, wie sich eine β -Aminoethyl- bzw. β -Hydroxyethyl-Seitenkette als Precursor für weitere Reaktionen in Position 4(5) des Imidazol-Zyklus einführen lässt.

Als Ausgangssubstanz für die Untersuchung sollte 2-Phenylimidazol dienen, das preiswert über den Großhandel zu beziehen ist, und bedingt durch den Phenylrest günstige chemische Eigenschaften in Bezug auf Lipophilie und Aufarbeitung aufweist.

2.10.1 Seitenkettengenerierung mittels Formaldehyd

Erste Versuche zur Einführung einer Seitenkette orientierten sich an der Möglichkeit der Hydroxymethylierung mit anschließender Kettenverlängerung. Nach Sawa *et al.*¹⁸⁴ kann 2-Phenylimidazol mit einer Mischung aus 37 %igem Formaldehyd und Kaliumhydroxid unter Erhitzen in das 4,5-Bis-(hydroxymethyl)-2-phenylimidazol **215a** überführt werden. Es wird in Anlehnung an diese Vorschrift mit einem dreifach molaren Überschuss an wässrigem Formaldehyd gearbeitet, was zu einer Ausbeute von bis zu 90 % d. Th. führt. Überlegungen, lediglich eine singuläre Hydroxymethylierung zu erreichen, führten dazu, die Reaktion mit äquimolarer Konzentration der Reaktanden durchzuführen. Interessanterweise führte auch diese Vorgehensweise ausschließlich zum zweifach hydroxymethylierten Produkt, allerdings bei deutlich reduzierter Ausbeute von nur 35 % d.Th..

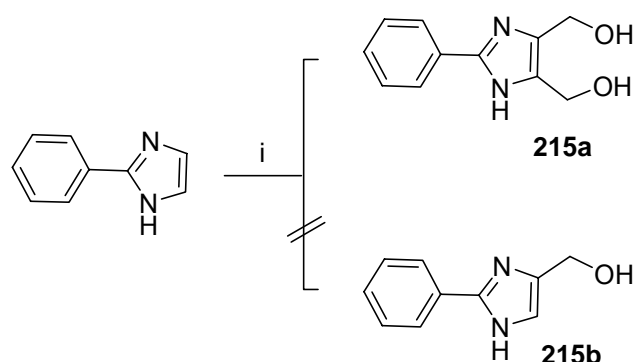


Abb. 2-91: i) KOH, H₂O, HCHO (*w* = 37 %)

Eine ähnliche Variante dieser Reaktion findet sich bei Godefroi *et al.*¹⁸⁵ und Iddon *et al.*¹⁸⁶. Im Gegensatz zur oben beschriebenen Methode wird das Imidazol mit wässrigem Formaldehyd in Acetat-gepufferter Lösung umgesetzt. Ausgangsverbindung war das mit einer Dimethylsulfamoyl-Gruppe geschützte 2-Phenylimidazol, das sich nach 48-stündigem

Erhitzen unter Rückfluss zum 5-hydroxymethylierten Derivat umsetzen ließ. Die Ausbeuten waren allerdings mit ca. 30 % d. Th. unbefriedigend. Da mit einem massiven Überschuss an Formaldehyd-Lösung gearbeitet wird, muss die Reaktion laufend dünnschicht-chromatographisch kontrolliert werden, um eine doppelte Hydroxymethylierung zu vermeiden.¹⁸⁵

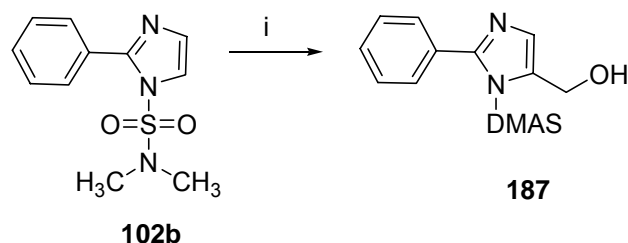


Abb. 2-92: i) $\text{CH}_3\text{COONa} / \text{CH}_3\text{COOH}$,
 HCHO ($w = 37\%$), reflux 48 h

Die langen Reaktionszeiten in Verbindung mit der geringen Ausbeute bei oben genannter Reaktion stellen in dieser Form noch keine Verbesserung der Darstellbarkeit im Vergleich zu den klassischen Zyklisierungsmethoden dar.

2.10.2 Seitenkettengenerierung mittels Lithiierung und Reaktion mit Elektrophilen

Eine deutliche Steigerung der Ausbeute des hydroxymethylierten Imidazols gelang schließlich durch eine Monolithiierung in Position 5 des Heterozyklus und Reaktion mit festem Paraformaldehyd. Umfangreiche Untersuchungen mit unterschiedlichen Schutzgruppen ergaben, dass eine effiziente Deprotonierung zur ortho-lithiierten Imidazol-Zwischenstufe vor allem mit sog. „heteroatom containing DMGs“ (DMG = Directed Metalation Group) zu erreichen war.¹⁸⁷ In diesem Fall koordiniert das solvatisierte BuLi-Oligomer an die Schutzgruppe, die im Sinne einer „directed ortho metalation“ eine Deprotonierung und Lithiierung in Position 5 des Imidazols erleichtert (siehe **Abb. 2-91**).

Die schon im **Kap. 2.10.1** beschriebene Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe entpuppte sich aufgrund ihrer leichten Einführ- und Eliminierbarkeit, sowie der durchweg guten Reaktionsausbeuten als Schutzgruppe der Wahl, und sollte auch in späteren Reaktionen immer wieder zur Anwendung kommen.

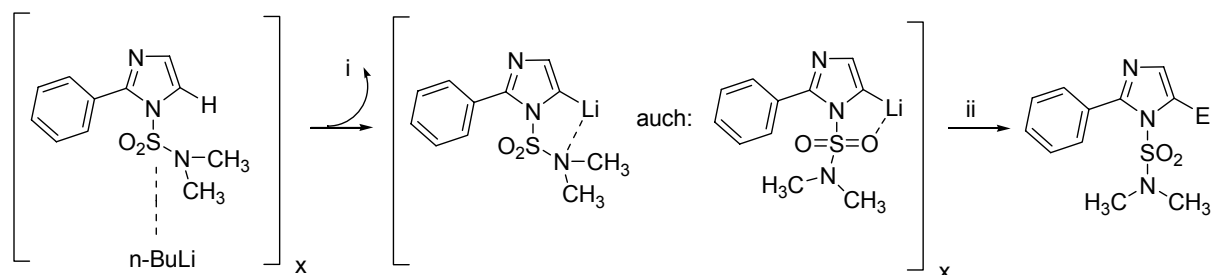


Abb. 2-93: i) *n*-Butan; ii) + Elektrophil

Die besten Ausbeuten stellten sich bei einer Lithiierungstemperatur von $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein. Die Verwendung von Diethylether anstelle von THF führte, abgesehen von der schlechteren Löslichkeit des Edukts, zu massiven Ausbeuteverlusten.

Paraformaldehyd kann in abs. THF suspendiert oder direkt in den Ansatz mit dem lithiierten Intermediat gegeben werden. Die Methode führt zu hohen Ausbeuten des gewünschten Produkts **187** und ist präparativ weniger aufwendig als die hinlänglich bekannte Anwendung gasförmigen Formaldehyds.¹⁸⁸ Die zuvor entwickelte, etwas aufwendigere Strategie der Einführung einer Carbonsäureethylester-Funktion **217** mit anschließender Reduktion zum 5-Hydroxymethylimidazol-Derivat **218** wurde dadurch hinfällig.

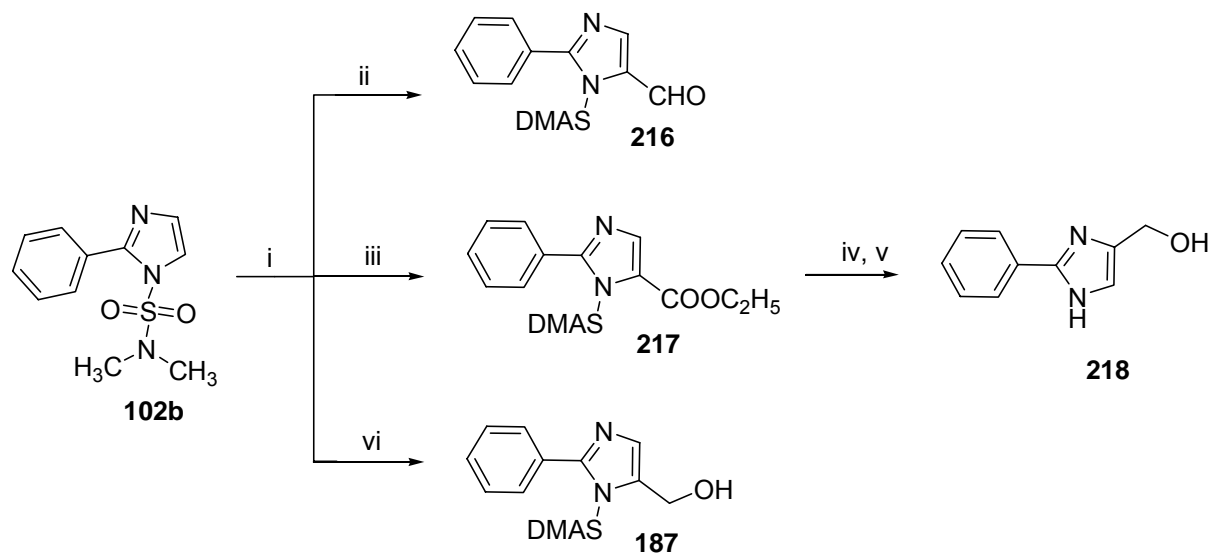


Abb. 2-94: i) *n*-BuLi, THF, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$; ii) DMF; iii) Ethylchloroformiat; iv) 2 M HCl, reflux; v) LiAlH_4 , THF, reflux; vi) $(\text{HCHO})_n$

Die weitere Synthesestrategie sah vor, das Hydroxymethyl-Derivat zu entschützen, mittels Thionylbromid, bzw. HBr zu bromieren (in Analogie zu *Dziuron*¹⁸⁹) und einer *Kolbe*-Nitril-Synthese zu unterziehen. Die Reduktion der endständigen Nitril-Funktion führt letztendlich zum primären Amin (siehe Abb. 2-98).

Da die aufwendige Kettenverlängerung durch eine *Kolbe*-Nitril-Synthese erfahrungsgemäß mit großen Ausbeuteverlusten einher geht und das Bromethyl-Intermediat **225** geringe Stabilität aufweist, sollte die Synthese weiter optimiert und nach Möglichkeit verkürzt werden. Zur Synthese der Ethylamin-Seitenkette steht eine weitere klassische Variante zur Verfügung. Dieser Spezialfall einer *Knoevenagel*-Reaktion, auch *Henry*-Reaktion genannt, erlaubt die Synthese der Zielverbindung ausgehend vom geschützten 2-Phenylimidazol in nur drei Schritten (siehe auch **Kap. 2.6.2.1**). Zunächst wurde Verbindung **102b** lithiiert und mit DMF in das formylierte Intermediat **216** überführt. Die Reaktion mit Nitromethan und wasserfreiem Ammoniumacetat als Base führt schließlich zum entsprechenden Nitroethen **219a**. Nach Darstellung des Nitroethens wird die Verbindung einer mehrstündigen Reduktion mit LiAlH_4 in siedendem THF unterzogen, wobei die olefinische Doppelbindung und die endständige Nitrofunktion glatt reduziert werden. Das vorherige Entfernen der Dimethylaminosulfamoyl-Schutzgruppe am Imidazol ist nicht zwingend erforderlich, erhöht jedoch die Ausbeute und erleichtert die anschließende Aufreinigung.

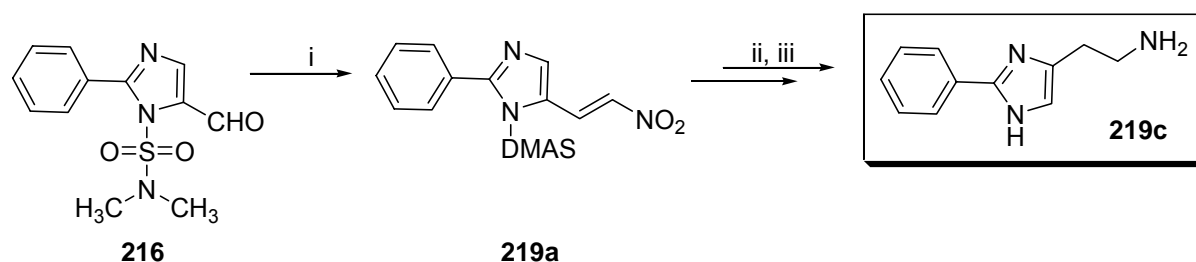


Abb. 2-95: i) CH_3NO_2 , Ammoniumacetat, reflux; ii) 2 M HCl, reflux; iii) LiAlH_4 , THF, reflux

Nachdem die Lithiierungsversuche in Position 5 durchweg ermutigend verliefen, wurde ein Weg gesucht, eine C-2 Struktur direkt in das Molekül einzuführen. Ausgehend von **102b** wurde unter Standardbedingungen lithiiert und nach ca. 60 min Reaktionszeit mit dem Elektrophil versetzt. Als Reaktionspartner dienten Bromacetonitril, Chloressigsäurechlorid, bzw. Bromessigsäurebromid, Bromacetaldehyddiethylacetal, bzw. Bromethyl-1,3-dioxolan, 1-Brom-2-chlorethan sowie Bromessigsäureethylester. Bedauerlicherweise konnte in keinem Fall das gewünschte Produkt isoliert werden (siehe **Abb. 2-96**). Auch Variationen in der Versuchsdurchführung, z.B. Lithiierung bei unterschiedlichen Temperaturen, Verwendung von *sec*-BuLi, TMEDA, Kalium-*tert*-butylat etc. brachten keine Verbesserung. Verwendung diverser iodierter C-2-Körper, wie z.B. Iodacetonitril, Iodessigsäureethylester oder 1,2-Diodethan führten zum 5-Iod-2-phenylimidazol-Derivat **231a** (siehe auch **Abb. 2-102**).

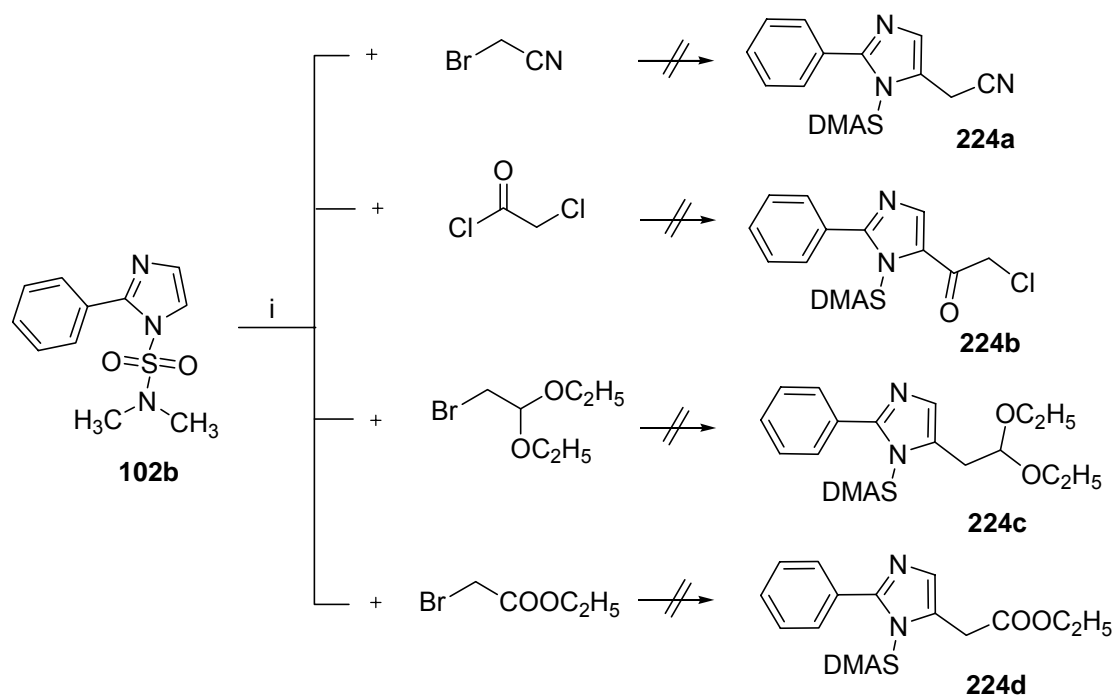


Abb. 2-96: i) *n*-BuLi, THF, -40 °C

Der Durchbruch gelang schließlich durch die Einführung einer Hydroxyethyl-Seitenkette mit Ethylenoxid (**Abb. 2-97**). Unter analogen Bedingungen wurde nach der Lithiierung eine überstöchiometrische Menge Ethylenoxid, einkondensiert in wenig abs. THF, in den Reaktionsansatz gegeben. Die Ausbeuten bei dieser Synthesevariante sind mit bis zu 65 % äußerst befriedigend.

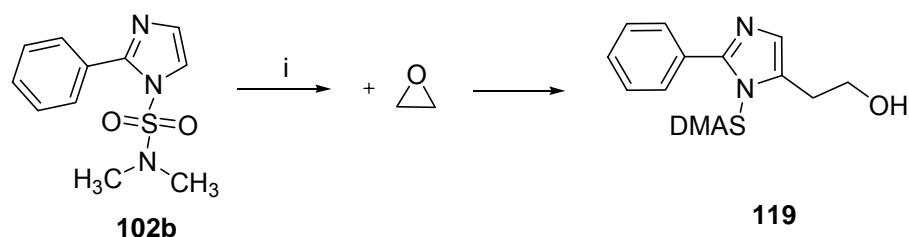


Abb. 2-97: i) *n*-BuLi, THF, -40 °C

Abb. 2-96 zeigt die weitere Syntheseplanung zur Darstellung des 2-Phenylhistamins, stellvertretend für Histaprodifen. Als Ausgangsverbindungen dienen die nach **Abb. 2-94** und **Abb. 2-97** gewonnenen Hydroxyalkyl-Derivate.

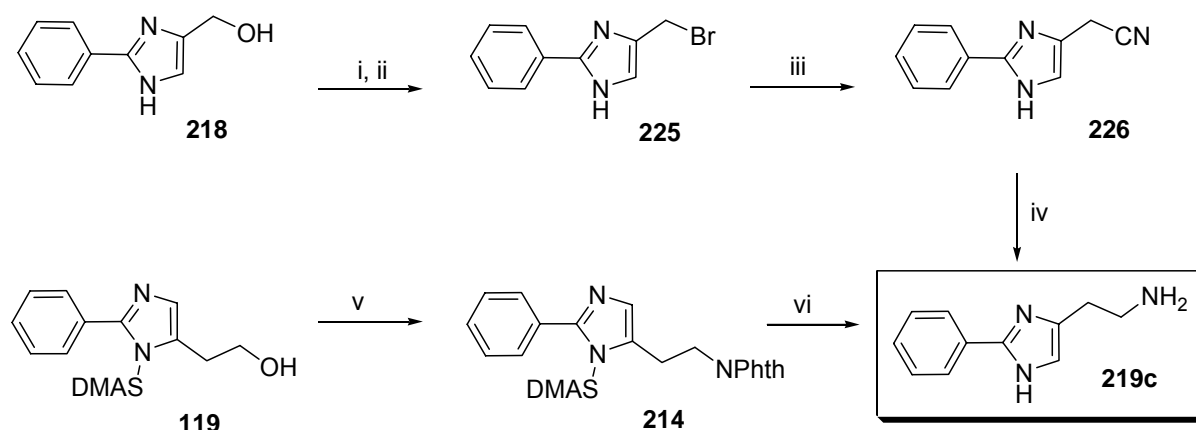


Abb. 2-98: i) NBS, TPP, DEAD; ii) 1 M HBr, reflux; iii) KCN, DMSO, KI, 60 °C; iv) LiAlH₄, THF, reflux 5 h; v) Phthalimid, TPP, DIAD; vi) H₅N₂OH, EtOH, reflux, dann 2 M HCl reflux

Zur Darstellung des 2-Phenylimidazolylacetaldehyds **120** eignen sich zwei unterschiedliche Synthesestrategien. Ausgehend vom 5-Methyl-Analogen **227**, das aus **102b** und Iodmethan gewonnen wurde, konnte die Methylgruppe bei tiefen Temperaturen lithiiert¹⁹⁰ und mit Ethylchloroformiat umgesetzt werden. Saure Aufarbeitung führte zum Acetaldehyd. Alternativ kann das Hydroxyethan-Derivat **119** schonend mittels *Swern* Oxidation zum Aldehyd oxidiert werden. Die endständige Aldehyd-Funktion eignet sich hervorragend für die Umsetzung mit Ammoniak oder primären Aminen. Das intermediär entstehende Imin wird mit Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zum Amin reduziert, wobei die Reaktion des Aldehyds mit Ammoniak letztendlich zum 2-Phenylhistamin **219c** führt.

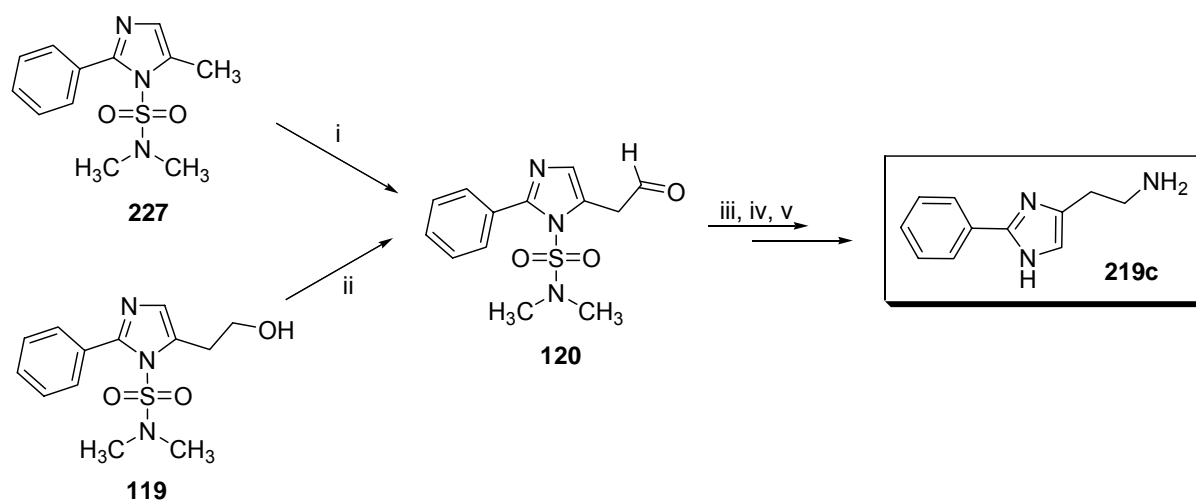


Abb. 2-99: i) *n*-BuLi, THF, -78 °C, Ethylchloroformiat; ii) CH₂Cl₂, (COCl)₂, DMSO, NEt₃; iii) NH₃ in MeOH; iv) NaBH₄, 1,5 h; v) 2M HCl, reflux 2 h

2.10.3 Seitenkettengenerierung mittels *Suzuki*-Kopplung

Eine andere Möglichkeit zur Seitenkettengenerierung unter Anwendung des *Suzuki-Miyaura*-Protokolls beschreiben *Kamatani und Overman*.¹⁹¹ Klassischerweise findet die *Suzuki*-Kopplung Anwendung bei der oftmals schwierigen Knüpfung von Bindungen zwischen Aryl-Aryl-, bzw. Aryl-Heteroaryl-Systemen. *Kamatani et al.*¹⁹¹ beschreiben jedoch einen direkten synthetischen Zugang zur Einführung einer Cbz-geschützten β -Aminoethan-Seitenkette in Arylsysteme und Alkene. Unter Anwendung der dargestellten Methodik wurde nun versucht, eine β -Ethanamin-Gruppierung an den Imidazol-Zyklus zu koppeln. Die Synthesepipeline sah die Einführung eines Halogens in Position 4/5 des Imidazol-Rings vor, während die β -Aminoethan-Seitenkette mit einer Boronsäure-Funktion versehen werden musste.

Zunächst wurde das Benzyl-*N*-vinylcarbammat (**229**) nach *Heim*¹⁹⁶ aus Acrylsäurechlorid, Natriumazid und Benzylalkohol in Toluol unter Zugabe von Pyridin generiert.

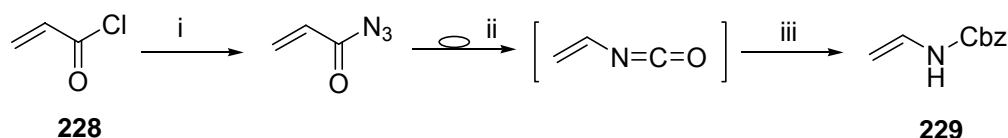


Abb. 2-100: i) NaN_3 , Toluol/ H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; ii) $90\text{ }^\circ\text{C}$, Pyridin; iii) BnOH , $90\text{ }^\circ\text{C}$

Die Einführung eines Halogens in den Imidazol-Zyklus kann bequem über zwei verschiedene Synthesestrategien erreicht werden. Eine direkte Bromierung des Heterozyklus beschreiben *Breslow et al.*¹⁹² und *Palmer et al.*¹⁹³. Zu diesem Zweck wird 2-Phenylimidazol in wasserfreiem DMF mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) umgesetzt. Es resultieren zwei Produkte in fast äquimolarem Verhältnis, das 4(5)-Brom-2-phenylimidazol (**230a**) und das 4,5-Dibrom-2-phenylimidazol (**230b**). Die beiden Produkte werden säulenchromatographisch getrennt und die zweifach bromierte Verbindung einer reduktiven Dehalogenierung unterzogen. Diese Reaktion, durchgeführt mit Natriumsulfit in siedendem Ethanol, verläuft unvollständig und führt nach Abspaltung nur eines Brom-Atoms zum Monobrom-Derivat. Da bei der folgenden *Suzuki*-Kopplung (analog **Abb. 2-103**) nur sehr geringe Ausbeuten der Zielverbindung von ca. 15 % d. Th. zu erzielen waren, wurde anstelle des Brom-substituierten Imidazols das tendenziell reaktivere Iod-Analoge hergestellt.

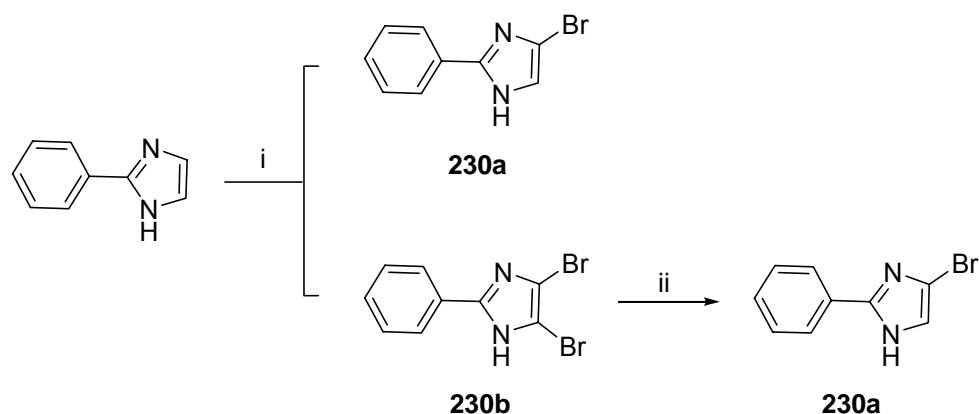


Abb. 2-101: i) DMF, NBS; ii) Na₂SO₃, EtOH, reflux

Die Einführung eines Iod-Atoms in den Imidazolring gelang mittels *n*-BuLi und Umsetzung der lithiierten Verbindung mit diversen Iodierungsreagenzien. Als zentraler Synthesebaustein diente das geschützte 2-Phenylimidazol, das bei tiefen Temperaturen mit *n*-BuLi versetzt wurde und anschließend mit Iodessigsäuremethylester, 1,2-Diiodethan oder Iodacetonitril gequenchet wurde. Die iodierten Reaktionspartner sollten ursprünglich zur Generierung einer C-2-Seitenkette eingesetzt werden. Wie aber die Versuche zeigten, führte die Verwendung dieser Verbindungen ausschließlich und in hoher Ausbeute zu dem 5-Iod-2-phenylimidazol-Derivat **231a**. Die Reaktion kann selbstverständlich auch mit elementarem Iod, gelöst in wenig abs. THF, durchgeführt werden. Die Ausbeuten liegen in allen dargestellten Fällen bei 80-87 % d. Th.. Durch Abspaltung der Dimethylaminosulfamoyl-Schutzgruppe gelangt man schließlich zu dem 4(5)-Iod-2-phenylimidazol (**231b**).

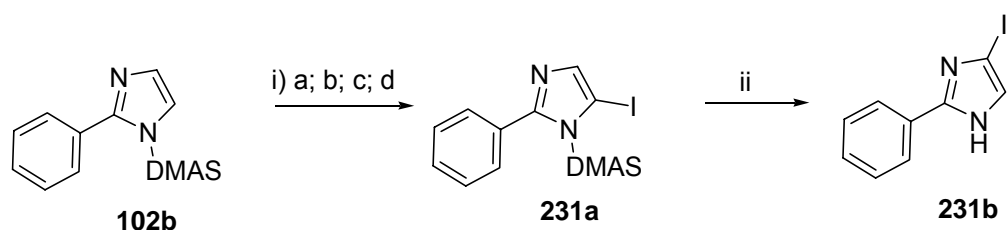


Abb. 2-102: i) *n*-BuLi, THF, -78 °C; a) Iodessigsäuremethylester; b) 1,2-Diiodethan; c) Iodacetonitril; d) I₂/ THF ii) 2 M HCl, reflux

Zur folgenden Palladium-katalysierten C-C-Kreuzkopplungsreaktion muss das Cbz-geschützte Vinylamin in eine bororganische Verbindung überführt werden. In Analogie zu Heim¹⁹⁶ wurde das Vinylamin mittels 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) bei -10 °C in THF in das Hydroborierungsprodukt **229b** überführt und in einer Eintopfreaktion unter Zusatz des Übergangsmetallkatalysators PdCl₂(dppp) und wässriger NaOH-Lsg. mit 4-Iod-2-phenylimidazol bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Obwohl mit 1,5 Äquivalenten des

bororganischen Eduktes gearbeitet wurde, konnte lediglich eine Rohausbeute von 26 % d. Th. ermittelt werden. Das resultierende Produkt wurde im Anschluss ohne weitere Aufreinigung mit einer Mischung aus Essigsäure und HBr ($w = 47\%$) in das freie Amin überführt.

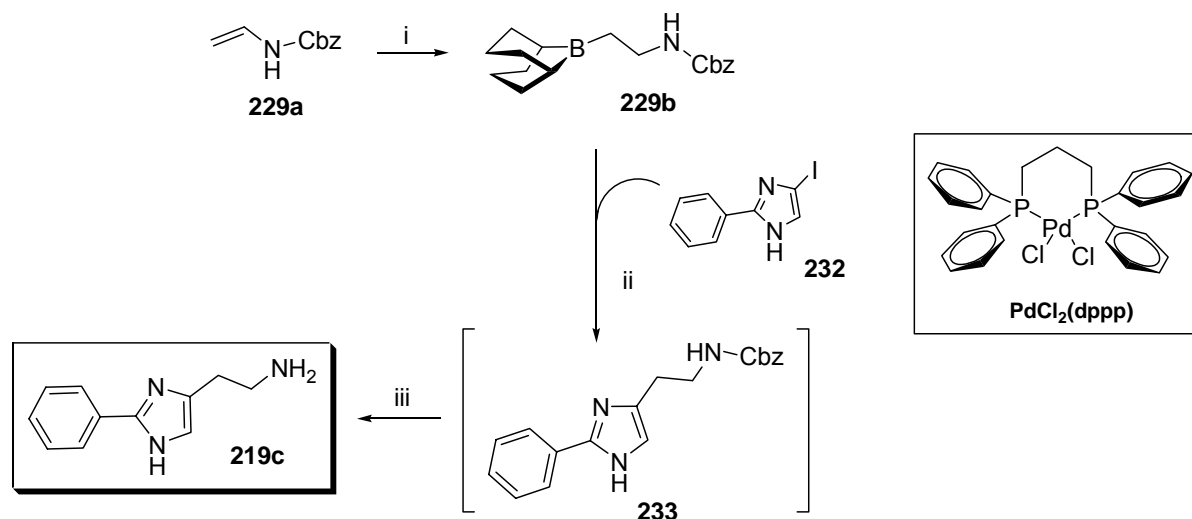


Abb. 2-103: i) 9-BBN, THF; ii) NaOH_{aq} , $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$, RT;
 iii) Pd-C , H_2 , 10 bar

Als Ursache für die unbefriedigende Ausbeute kommt die Verwendung des suboptimalen Katalysators $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$ in Frage. Hayashi *et al.*^{194,195} und Heim¹⁹⁶ diskutieren ausführlich die Effizienz unterschiedlicher Pd-Katalysatoren und kommen zu dem Ergebnis, dass insbesondere ein großer P-Pd-P –Bindungswinkel und ein daraus resultierender kleiner Cl-Pd-Cl-Bindungswinkel eine Annäherung der Kupplungspartner erleichtert, die Reaktion beschleunigt und störende Nebenreaktionen, wie z.B. β -Hydrid-Eliminierungen und Isomerisierungen, verhindert. Als idealer Übergangsmetallkatalysator kann somit $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ gelten, der sich durch einen kleinen Cl-Pd-Cl-Bindungswinkel von lediglich $87,8^\circ$ auszeichnet. $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$ besitzt einen im Vergleich zu $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ größeren Cl-Pd-Cl-Bindungswinkel, woraus eine sterisch ungünstigere Konstellation des Phosphan-Chelatkomplexes resultiert und die Geschwindigkeit der Reaktion herabgesetzt wird. Ob unter Verwendung von $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ eine höhere Ausbeute erzielt werden kann, wurde noch nicht untersucht, da die Synthese von **219c** auf anderem Wege effektiver verlief.

3 Pharmakologischer Teil

“... I had no pity for my victims.”

Dennis A. Nilsen

Definitionen der pharmakologischen Parameter:

E_{\max}	intrinsische Aktivität; Quotient aus dem maximalen Effekt der zu untersuchenden Substanz und dem jeweiligen Standardagonisten
EC_{50}	Konzentration eines Agonisten, die den halbmaximalen Effekt bewirkt; Maß für die Potenz eines Agonisten
pEC_{50}	negativ dekadischer Logarithmus der Konzentration eines Agonisten, die einen halbmaximalen Effekt bewirkt ($= pD_2$)
Rel. Pot.	relative Potenz des Agonisten gegenüber dem Referenzagonisten am jeweiligen Testorgan, dargestellt als Verhältnis der EC_{50} -Werte
pA_2	negativ dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante des Pharmakon-Rezeptor-Komplexes ($pA_2 = -\log c_A + \log (CR-1)$)
$-\log c_A$	negativ dekadischer Logarithmus der molaren Konzentration des Antagonisten (A)
CR	<i>concentration ratio</i> ; Verhältnis der Konzentration des Agonisten in Gegenwart und in Abwesenheit des Antagonisten zur Erzielung desselben Effektes
pD'_2	negativ dekadischer Logarithmus der molaren Konzentration des nicht-kompetitiven Antagonisten, bei der der Agonist nur noch 50 % des maximal erreichbaren Effektes bewirkt $pD'_2 = -\log c_A + \log(x-1)$ mit $x = E_{\max} / E_{\max} (A)$
K_i	Dissoziationskonstante des Pharmakon-Rezeptor-Komplexes
K_P	Dissoziationskonstante des Partialagonist/Rezeptor-Komplexes pK_p = negativer dekadischer Logarithmus des K_p -Wertes
KWK	Konzentrations-Wirkungskurve
SEM	standard error of the mean; Standardfehler des Mittelwertes
HA	Histamin
HP	Histaprodifen
N	Anzahl der durchgeführten Experimente
c. i.	Konfidenzintervall, hier: 95 % Vertrauensbereich

3.1 Allgemeine Angaben

Zur Charakterisierung der neu entwickelten Verbindungen standen verschiedene funktionelle in-vitro Testmodelle zur Verfügung. Neben den klassischen organpharmakologischen Untersuchungen am Meerschweinchen-Ileum und -Atrium wurden auch molekularpharmakologische Methoden zur Erfassung histaminerger Effekte, wie der $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{-GTPase}$ -Assay und der $[\text{}^{35}\text{S}]\text{ GTPase}$ -Assay herangezogen.

3.1.1 Organpharmakologische Methoden

Organpräparationen mit leicht messbaren, rezeptorspezifischen Effekten und hoher Rezeptordichte eignen sich besonders gut für routinemäßige Aktivitätsbestimmungen neu synthetisierter Substanzen. Zur Ermittlung Histamin- H_1 -spezifischer Aktivität wurden primär Segmente des isolierten Meerschweinchen-Ileums verwendet. Gemessen wurde die isotonische Längenänderung in Abhängigkeit von der Konzentration. Die Organe wurden zu diesem Zweck einer konstanten Belastung von ca. 0,5 g ausgesetzt und der potenzielle Ligand in steigenden Konzentrationen in das Organbad gegeben. Für partial-agonistisch wirksame Substanzen (der überwiegende Teil der getesteten Verbindungen) wurden zusätzlich die pK_P -Werte, in Anlehnung an *Kaumann* und *Marano*, ermittelt.¹⁹⁷ Da Partialagonisten und volle Agonisten um dieselbe Bindungsstelle am Rezeptor konkurrieren, kann durch einen partial-agonistischen Liganden eine Rechtsverschiebung der KWK eines vollen Agonisten (z.B. des Standardagonisten Histamin) provoziert werden. Die pK_P -Wertbestimmung erfolgte durch Aufnahme einer weiteren KWK nach vorheriger Zugabe einer definierten Konzentration des partiellen Agonisten. Für die meisten agonistisch wirksamen Verbindungen wurde in Anwesenheit des Standardantagonisten Mepyramin eine KWK aufgenommen, um durch deren Rechtsverschiebung oder Depression einen H_1 -vermittelten Effekt sicherzustellen. Die Rechtsverschiebung wurde als pA_2 -Wert („apparent“ pA_2) angegeben. Nur in ausgesuchten Fällen wurde für neue, antagonistische Liganden der pA_2 -Wert unter Ermittlung des Schild-Plots ermittelt.²⁰⁰

Zur Detektion H_2 -vermittelter Effekte eignet sich besonders das Modell des spontan schlagenden rechten Meerschweinchen-Atriums. Der positiv chronotrope Effekt H_2 -agonistischer Substanzen kann in Abhängigkeit der Ligandkonzentration erfasst und in einer KWK dargestellt werden. Die Absicherung eines Histamin- H_2 -vermittelten Effektes erfolgte nach Beendigung der KWK-Aufnahme durch eine Bolus-Zugabe von Cimetidin ($10^{4,5}$ mol/l). Bei ausgesuchten Verbindungen wurde zusätzlich eine KWK in Gegenwart einer definierten Menge an Cimetidin aufgenommen, um dessen pA_2 -Wert zu verifizieren.

Eine antagonistische Aktivität am Histamin-H₃-Rezeptor wurde über die Hemmung einer (*R*)- α -Methylhistamin-vermittelten Relaxation elektrisch stimulierter, longitudinaler Muskelpräparate des Meerschweinchen-Ileums ermittelt.²¹⁸

3.1.2 Histamin-H₁-GTPase Assay - Funktionsweise des Sf9/Baculovirus-Expressionssystems

Baculoviren haben in den letzten Jahren zunehmend Bedeutung für die Expression rekombinanter Proteine in eukaryotischen Zellen gewonnen. Die große Verbreitung resultiert aus der Tatsache, dass es sich hierbei um ein eukaryotisches Expressionssystem handelt, welches sich Transportsysteme, Proteinmodifikationen etc. zu Nutze macht, die auch in höheren Eukaryoten gefunden werden. Ein weiterer Vorteil gegenüber den klassischen Prokaryotensystemen ist die hohe Expressionsrate (löslicher) Proteine nach Infektion diverser Insektenzelllinien sowie eine gefahrlose Handhabung der für Vertebraten nicht infektiösen Baculoviren und deren im Säugetierorganismus inaktiven Promotoren.

Nachdem cDNAs von Histamin-H₁-Rezeptoren verschiedener Spezies verfügbar wurden, sind Anstrengungen unternommen worden, die Eigenschaften der unterschiedlichen Histaminrezeptoren in rekombinanten Systemen unter vergleichbaren experimentellen Bedingungen zu untersuchen. Auf diese Weise können Spezies-abhängige Unterschiede und molekulare Grundlagen von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen untersucht werden.

Voraussetzung für derartige Untersuchungen an rekombinanten Testmodellen ist die Expression des H₁-Rezeptorproteins in einer Membran. Erst die Einbindung der Proteindomänen in die Membran erlaubt eine korrekte dreidimensionale Ausrichtung und Funktionsweise des Rezeptors.

Durch das Sf9/Baculovirus-Expressionssystem können Membranen erzeugt werden, die den H₁-Rezeptor in hoher Dichte exprimieren. Zunächst muss die cDNA, welche für die Aminosäure-Sequenz des Histamin-H₁-Rezeptors einer bestimmten Spezies kodiert, in einen Baculovirus-Transfervektor integriert werden. In dem verwendeten System wurde auf den Standard „Polyhedrin locus-based“ Baculovirus-Transfer-Vektor pVL-1392 zurückgegriffen. Sf9-Zellen (von *Spodoptera frugiperda*) werden mit dem pVL-Plasmid und mit unvollständig linearisierter Baculovirus-DNA cotransfiziert. Funktionstüchtige Baculoviren mit vollständiger DNA werden jedoch erst nach homologer Rekombination der beiden DNAs in den Sf9-Zellen und Integration des Fremdgens in das virale Genom erhalten. Durch die Verwendung von cDNA des humanen H₁-Rezeptors konnten Baculovirus-infizierte Sf9-Zellen gewonnen werden, die den Histamin-H₁-Rezeptor in großer Zahl exprimieren. Der Überstand von Baculovirus-infizierten Sf9-Zellkulturen kann isoliert und für weitere Infektionen eingesetzt werden. Derartige Sf9-Zellen exprimieren etwa 48 h nach der Infektion die maximale Menge

des entsprechenden Rezeptorproteins und können zu diesem Zeitpunkt für die Membranpräparation verwendet werden. Von einer längeren Inkubation ist abzuraten, da dies eine Koagulation der Zellen und Proteolyse der gebildeten Proteine zur Folge haben kann. Interessanterweise exprimieren die Zellen keine GPCRs mit konstitutiver Aktivität. Die Kultivierung der Sf9-Zellen erfolgt bei 25-27 °C in einem mit Kälberserum versetztem Medium.

Die Bindung eines Agonisten an einen GPCR führt intrazellulär zu einer Freisetzung von GDP bzw. zu einem Austausch mit dem im Intrazellularraum höher konzentrierten GTP. Aus diesem GDP/GTP-Austausch resultiert eine Konformationsänderung der α -Untereinheit des Rezeptors und dessen Abdissoziation von der $\beta\gamma$ -Untereinheit. Im Zuge der intrazellulären Signaltransduktionskaskade wird das GTP der α -Untereinheit zur Beendigung seiner Aktivität wiederum hydrolysiert, wodurch die α -Untereinheit an die $\beta\gamma$ -Untereinheit re-assoziiert.

Die Detektion der Rezeptor-stimulierten GTP-Hydrolyse wird dadurch erschwert, dass der GTP/GDP-Austausch von $G\alpha_q$ -Proteinen sehr langsam verläuft (ungünstiges Signal-Rausch-Verhältnis). Eine Schlüsselrolle bei der GTP-Hydrolyse spielen die RGS-Proteine („Regulator of G-Protein Signalling“). Mit Hilfe dieser RGS-Proteine ist es möglich, die Geschwindigkeit der $G\alpha_q$ -katalysierten GTP-Hydrolyse zu erhöhen und die Detektion zu erleichtern.

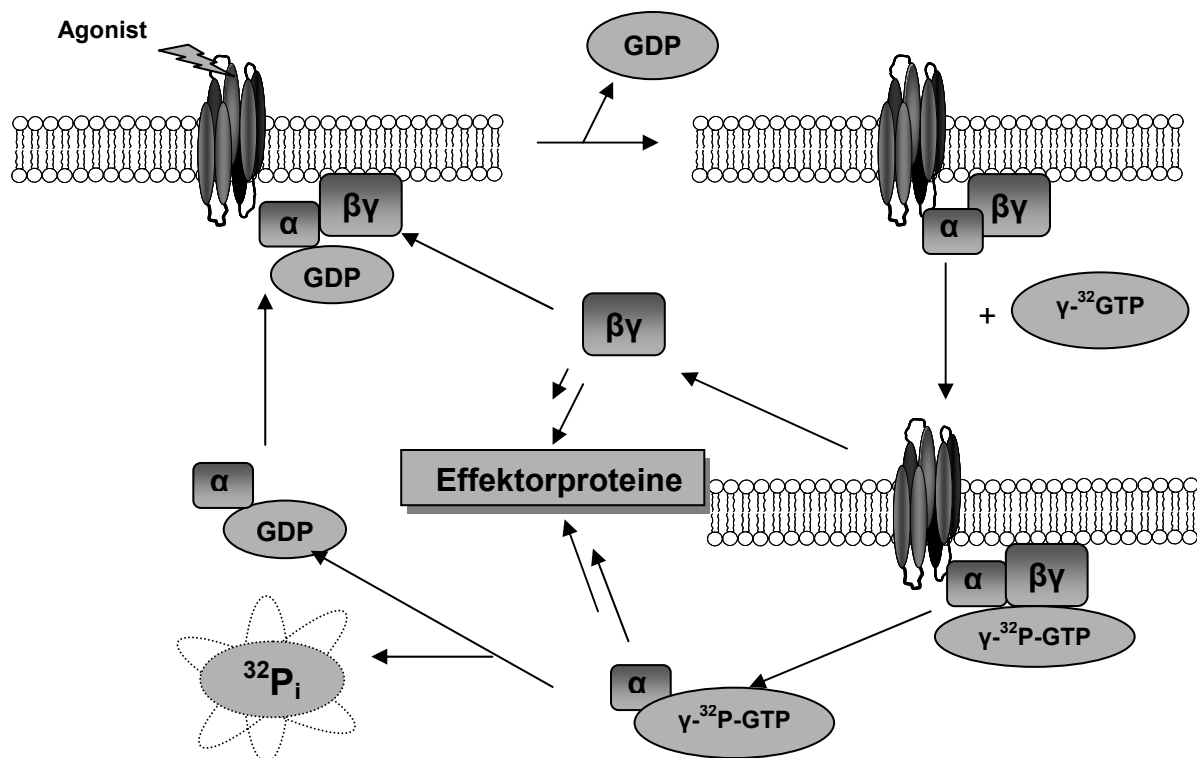


Abb. 3-1: Prinzip des [γ-³²P]-GTPase -Assays

Zurzeit sind mehr als 30 Proteine mit RGS-Aktivität bekannt. In dem vorgestellten Assay wird der Histamin-H₁-Rezeptor mit dem RGS-Protein RGS4 coexprimiert, wodurch die Histamin-vermittelte GTP-Hydrolyse stark beschleunigt wird.^{198,199}

Im Folgenden wurde eine Auswahl von Acylguanidinen mit dem Histamin-H₁-GTPase-Assay charakterisiert. Wie Vorversuche mit bereits beschriebenen Verbindungen zeigten, konnte am humanen H₁-Rezeptor nur mit einer Substanz aus dieser Klasse ein schwacher partialagonistischer Effekt am gpH₁-Rezeptor ermittelt werden. Die Ergebnisse sind in **Kap. 3.4** dargestellt.

Neben dem [γ -³²P]-GTPase-Assay zur Bestimmung der Aktivität am Modell des humanen H₁-Rezeptors wurde für die Untersuchung der Acylguanidine zusätzlich der [³⁵S]-GTPase-Assay als Modell des humanen H₄-Rezeptors herangezogen. Das Prinzip dieser in-vitro-Methode entspricht dem des [γ -³²P]-GTPase-Assays, mit dem Unterschied, dass hier die [³⁵S]-Aktivität des GTP γ S-G α -Komplexes, vor der eigentlichen GTPase vermittelten Hydrolyse des GTP, gemessen wird. Das GTP γ S wird unter diesen Bedingungen nicht hydrolysiert.

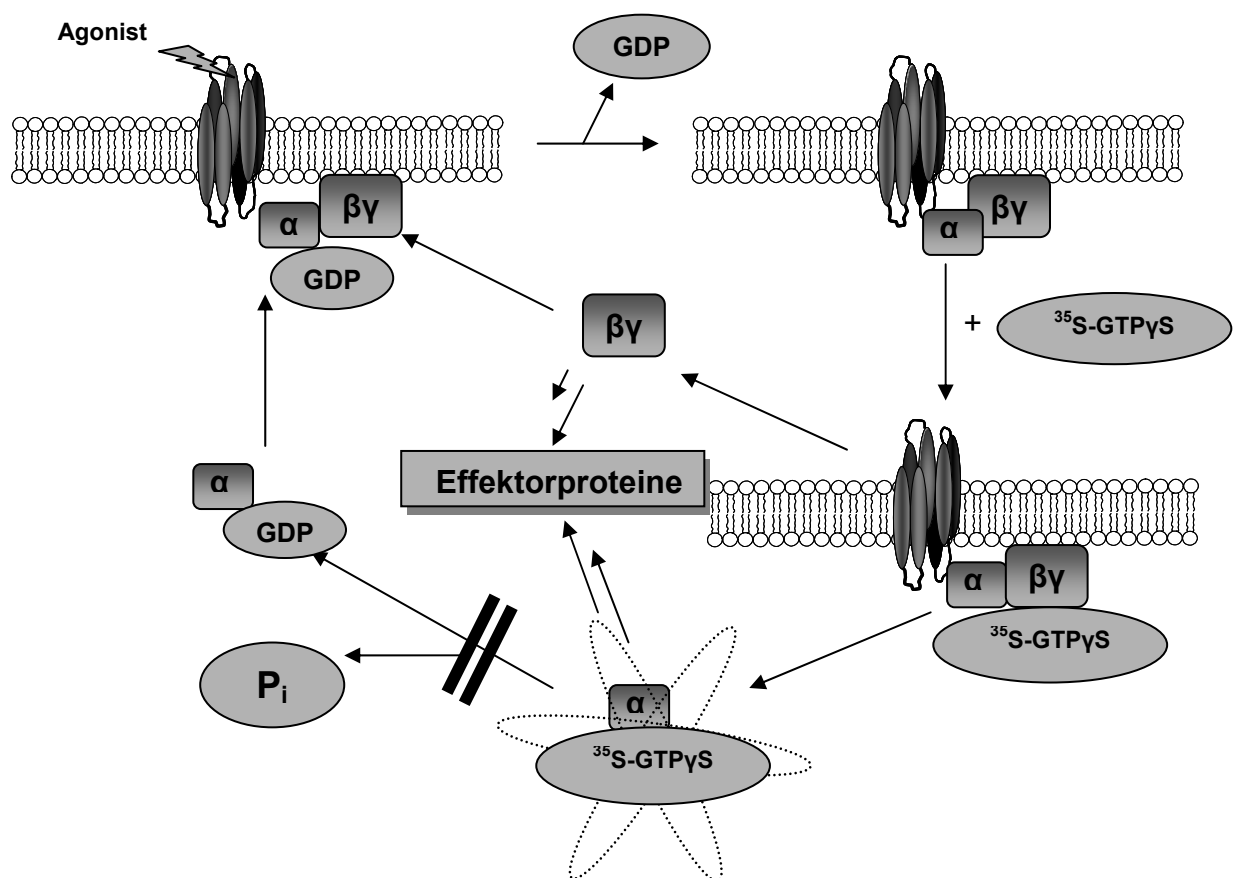
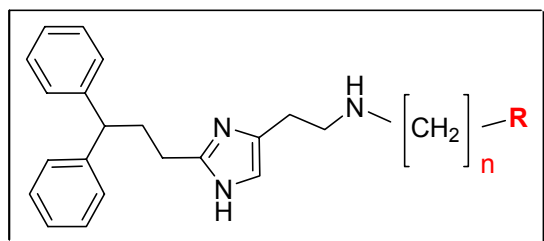


Abb. 3-2: Prinzip des [³⁵S] GTPase-Assays

3.2 Neue Histaprodifenderivate - Histamin-H₁-Rezeptoraktivität im gp-Ileum-Assay

Die Arbeiten von *Kramer*¹¹⁰ und *Menghin*¹⁰⁰ führten zu ersten, interessanten Erkenntnissen bezüglich der Struktur-Wirkungsbeziehungen von Histaprodifen und histaprodifenartigen Verbindungen. Die Tatsache, dass sich eine singuläre *N*⁶-Substitution der Histaprodifen-Seitenkette in vielen Fällen positiv auf die Aktivität der Substanz am Histamin-H₁-Rezeptor auswirkt, führte zu der Überlegung, zahlreiche weitere Vertreter aus dieser Substanzgruppe zu generieren.

Zunächst sollte die Übertragbarkeit von Ergebnissen der Optimierungsstudie von *Menghin*¹⁰⁰ auf bizyklische Liganden überprüft werden. Alle bekannten *N*⁶-substituierten Histaprodifen-Derivate, wie *N*⁶-Phenylalkyl-, -Pyridylalkyl- oder -Thienylalkylhistaprodifen etc., zeigten



No.	R	n	E _{max}	pEC ₅₀	rel. Pot. ^(a)	No.	R	n	E _{max}	pEC ₅₀	rel. Pot. ^(a)
SM 45		2	55	7,24	350	KK 125		2	96	8,26	3630
KK 124		4	49	7,68	955	SM 106		4	86	6,91	163
SM 48		2	92	7,67	923	BS 94		2	84	8,33	4260
SM 94		4	89	8,17	2968	BS 95		2	76	8,10	2510
HA	-	-	100	6,7	100	HP	-H	0	100	6,74	111 ^(b)

Tab. 3-1: Aktivität diverser literaturbekannter Histaprodifen-Derivate am Modell des Meerschweinchen-Ileums; ^(a) rel. Pot. = relative Potenz (relativ zum Standardagonisten HA); ^(b) nicht signifikant von 100 verschieden. Auf die Angabe der Streuung wurde verzichtet.

partiell agonistische Aktivität am Histamin- H_1 -Rezeptor von bis zu 36-facher Histaminstärke und intrinsische Aktivität von 20 % bis über 90 % rel. zu Histamin. Tabelle **3-1** gibt einen Überblick über eine kleine Auswahl potenter Histaprodifen-Derivate.

Als effektivste Spacer zwischen N^a und dem aromatischen System kristallisierten sich die Ethylen-C-2- sowie Butylen-C-4-Kette heraus. Die Einführung einer Benzyl- oder Pyridylmethyl-Gruppe führte zum totalen Verlust der agonistischen Aktivität und generierte Verbindungen mit schwach antagonistischen Eigenschaften am H_1 -Rezeptor.

Im Folgenden sollten die Arbeiten von *Menghin*¹⁰⁰ fortgeführt und weitere N^a -Heteroarylalkyl-substituierte Histaprodifene synthetisiert und pharmakologisch charakterisiert werden. Als heterozyklische Partialstrukturen wurden besonders bizyklische, voluminösere Heterozyklen berücksichtigt, über deren Aktivität und Akzeptanz am H_1 -Rezeptor bislang noch keine Erkenntnisse vorlagen.

3.2.1 N^a -Benzimidazolylalkyl- und *meta*-substituierte 2-Phenylimidazolylethyl-Histaprodifene

Zunächst wurde der Fokus auf N^a -Benzimidazolylalkyl-Substituenten gelegt. Bei den bizyklischen Ringsystemen wurden auch die methylenüberbrückten Derivate synthetisiert, da der Abstand zwischen N^a -Stickstoff und dem Aromaten **b** des Bizyklus formal einer (leicht rigidisierten) Kettenverlängerung auf drei Atome entspricht (**Abb. 3-3**).

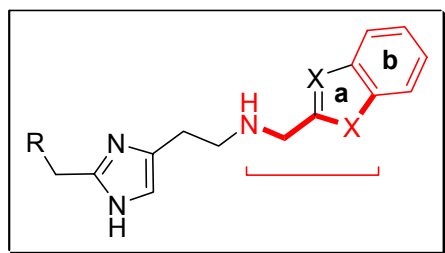


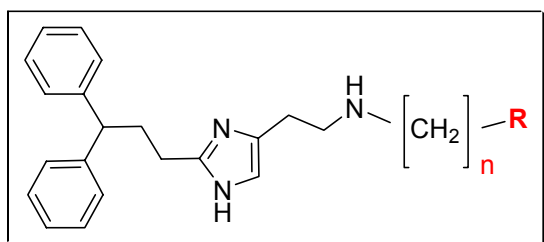
Abb. 3-3

Sämtliche Benzimidazol-Derivate zeigten partiell agonistische Effekte am Histamin- H_1 -Ileum-Modell. In Analogie zu den Ergebnissen von *Menghin*¹⁰⁰ stieg auch hier die Aktivität vom C-2- zum C-4-überbrückten Liganden. Besonders überraschend war die hohe Aktivität des Benzimidazolylbutyl-substituierten Histaprodifens **74**, das mit etwa 20-facher Wirkstärke relativ zu Histamin auffiel. Die Kettenverkürzung um eine CH_2 -Einheit führte zu einem dramatischen Wirkverlust, so dass Substanz **73** nur noch zweifache Histaminstärke bei geringer intrinsischer Aktivität von 50 % aufwies. Das Benzimidazolylethyl-Derivat **72** zeigte im Vergleich zum Standardagonisten Histamin eine Linksverschiebung um ca. 0,8 log-Einheiten und eine moderate intrinsische Aktivität von etwa 64 %. Eine weitere Besonderheit

stellt Verbindung **71** dar, die als erstes Methylen-verbrücktes N^1 -substituiertes Histaprodifen-Derivat partialagonistische Eigenschaften aufwies.

Diese ersten Ergebnisse ließen darauf schließen, dass die Einführung größerer aromatischer Systeme nicht nur toleriert wird, sondern auch zu potenten Verbindungen führen kann.

Die zwischenzeitlich von *Strieg*²⁰¹ dargestellte 2-Phenylimidazolethyl-Verbindung **BS 94** (Tab. 3-1) zeigte die bislang höchste agonistische Aktivität aller bekannten Histaprodifen-Derivate mit einer rel. Potenz von 4260 %. Struktur-Wirkungs-Überlegungen führten zur Synthese zweier Analogverbindungen mit *meta*-Substitution der Phenyl-Partialstruktur, in der Hoffnung, einen weiteren Aktivitätszuwachs zu erzielen.



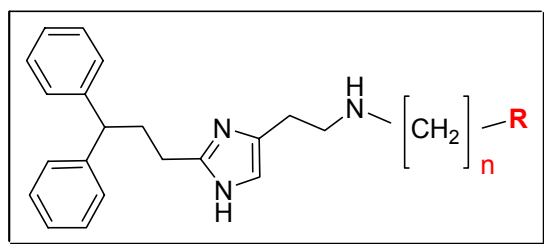
No.	R	n	E_{\max} [%]	ΔpEC_{50}	rel. Pot. [%]	pK _P
71		1	30	0,73	19	6,23
72		2	64	-0,82	661	7,23
73		3	48	-0,38	237	6,75
74		4	55	-1,28	1880	7,73
75		2	78	-1,00	989	n.b.
76		2	88	-1,06	1160	n.b.

Tab.3-2: Histaprodifen-Derivate mit N^1 -Benzimidazolyl- und 2-Phenylimidazolyl-substitution

Die sich bei den 2-Phenylhistaminen günstig auswirkende Einführung einer Trifluormethyl- bzw. Brom-Substitution in *meta*-Stellung des Phenylringes führte bei den Histaprodifen-gekoppelten Derivaten **75** und **76** zwar zu potenten Agonisten mit hoher intrinsischer Aktivität (siehe **Tab. 3-2**), der erwartete Aktivitätssprung blieb jedoch aus.

3.2.2 *N*^α-Indolylalkyl-Histaprodifene

Nach den Benzimidazolylalkyl-substituierten Histaprodifenen sollten nun auch Verbindungen mit Indol-Partialstruktur untersucht werden. Mit Ausnahme der *N*^α-Indolylmethyl- bzw. *N*^α-5-Methoxyindolylmethyl-Derivate **77** und **81** verhielten sich alle Verbindungen am Histamin-H₁-Rezeptor als partielle Agonisten mit moderater intrinsischer Aktivität.



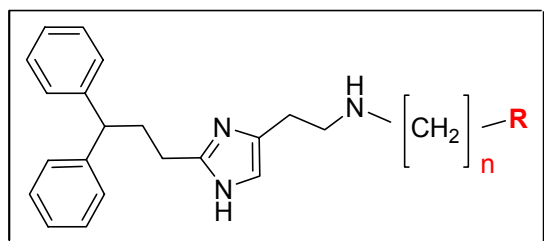
No.	R	<i>n</i>	<i>E</i> _{max} [%]	Δ <i>pEC</i> ₅₀	rel. Pot. [%]	<i>pK</i> _p
77		1	0	-	-	<i>pA</i> ₂ = 6,91
78		2	38	-0,87	746	7,23
79		3	20	-0,16	145	6,34
80		4	41	-1,22	1640	7,45
81		1	< 5	-	-	<i>pA</i> ₂ = 6,65
82		2	46	-0,55	353	6,68

Tab. 3-3: Histaprodifene mit *N*^α-Indolalkylsubstitution

Die Substanzen mit C-2- (**78**) und C-4-Spacer (**80**) zwischen dem Heterozyklus und dem *N*^α-Stickstoff zeigten den größten agonistischen Effekt von 7- bis 16-facher Histaminstärke. Die Einführung einer Methoxy-Gruppe in Position 5 der Indol-Partialstruktur wird zwar toleriert, führte aber im Fall des Ethylen-überbrückten Derivates **82** im Vergleich mit Verbindung **78** zur Halbierung der agonistischen Potenz am Histamin-H₁-Rezeptor.

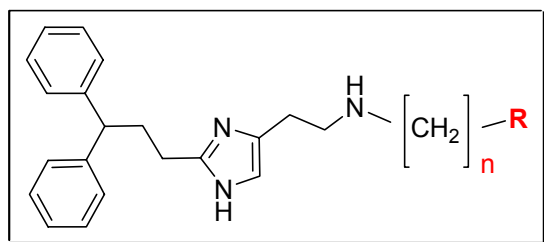
3.2.3 *N*^α-Thiazolylalkyl-, Benzothiazolylalkyl- und Phenylthiazolylalkyl-Histaprodifene

Aufgrund der Erfahrungen mit der gut charakterisierten Experimentalsubstanz 2-(Thiazol-2-yl)ethanamin,^{202,203,204,205,206} die moderate Aktivität am Histamin-H₁-Rezeptor (Pot. zwischen 29 % und 33 % rel. zu Histamin, i.a. ca. 100 % !)⁶⁰ aufweist, wurden Anstrengungen unternommen, diese und ähnliche Strukturelemente in das Histaprodifenmolekül einzuführen. **Tabellen 3-4a** und **b** geben einen Überblick über die neu synthetisierten Verbindungen und ihre pharmakologischen Eigenschaften. Erwartungsgemäß zeigte das C-1 überbrückte *N*^α-Thiazolylmethyl-Histaprodifen keinen agonistischen, sondern einen leicht antagonistischen Effekt am H₁-Rezeptor.



No.	R	n	E _{max} [%]	ΔpEC ₅₀	rel. Pot. [%]	pK _p
83		1	15	n. b.	n. b.	6,18
84		2	56	-1,27	1850	6,70
85		3	18	-0,25	176	6,07

Tab. 3-4a: Histaprodifene mit *N*^α- Benzothiazolylalkylsubstitution



No.	R	n	E _{max} [%]	ΔpEC ₅₀	rel. Pot. [%]	pK _p
86		1	0	-	-	pA ₂ = 5,96
87		2	89	-0,84	698	6,77
88		1	~10	-	-	6,09
89		2	35	0,19	65	5,50
90		2	63	-0,35	224	6,11
91		2	61	-0,37	234	6,31

Tab. 3-4b: Histaprodifene mit *N*¹-Thiazolylalkyl und Phenylthiazolylsubstitution

Anders verhält es sich mit dem Thiazolylethyl-Derivat **87**, das eine partiell agonistische Aktivität und 7-fache Potenz im Vergleich zu Histamin aufweist. Die trotz der strukturellen Ähnlichkeit zur Leitverbindung Suprahistaprodifen um den Faktor fünf geringere Aktivität könnte mit dem Fehlen äquivalenter Basizität des Thiazolringes im Vergleich zu Imidazol erklärt werden. **Abb. 3-4** und **3-5** zeigen exemplarisch den Verlauf einer KWK von Histamin und Verbindung **87** in An- und Abwesenheit des selektiven H₁-Rezeptorantagonisten Mepyramin sowie die Aufnahme einer Histamin-Kurve in Anwesenheit des Partialagonisten **87** zur Bestimmung der Affinitätskenngröße pK_p.

Ein weiterer Aktivitätsabfall ergab sich durch die Anknüpfung eines 2-(5-Methylthiazol-4-yl)ethyl-Restes, der formal einer Kombination aus Histaprodifen und dem Antikonvulsivum und Narkotikum Clomethiazol entspricht. Die Verbindung **91** erwies sich am Histamin-H₁-Rezeptor etwa doppelt potent wie Histamin.

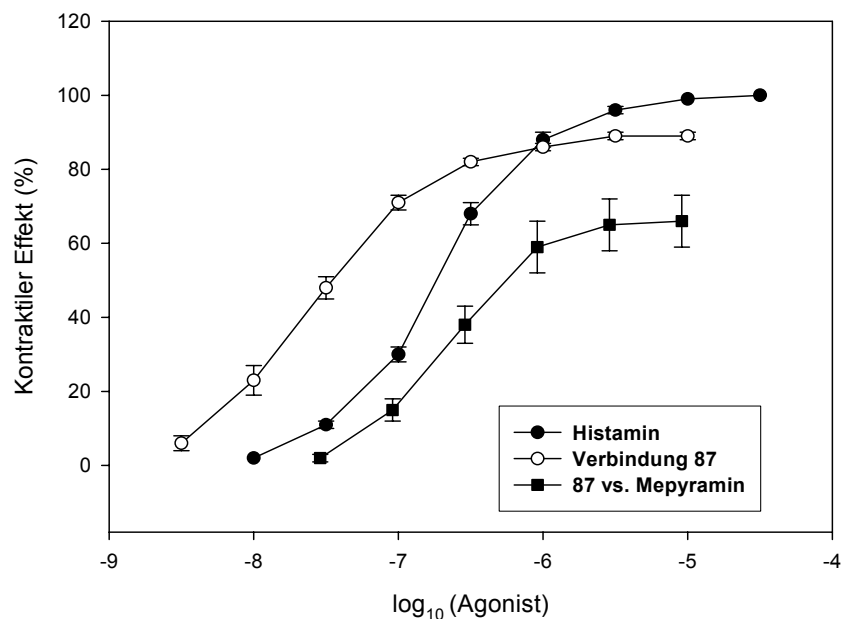


Abb. 3-4: Isotonische Kontraktion von Segmenten des Meerschweinchen-Ileums durch Histamin oder **87** (Daten von 4 Tieren). Kontraktion durch Histamin (●, $N = 9$) und **87** (○, $E_{\max} = 89 \pm 1 \%$, $N = 9$) in Abwesenheit und durch **87** in Anwesenheit von 5 nmol/l des H_1 -Rezeptorantagonisten Mepyramin (■, $E_{\max} = 66 \pm 7 \%$, $N = 4$). Die Linksverschiebung von **87** gegenüber Histamin betrug $0,84 \pm 0,03$, was eine Potenz von **87** relativ zu Histamin von 698 % ergibt (95 %-Vertrauensbereich 587 – 830). Die durch 5 nmol/l Mepyramin (H_1 -Blocker) verursachte Rechtsverschiebung der **87**-Kurve ergab einen pA_2 -Wert von $9,19 \pm 0,11$ für Mepyramin ($N = 4$), der gut mit den Literaturwerten korreliert und klar für eine Interaktion mit dem H_1 -Rezeptor spricht.

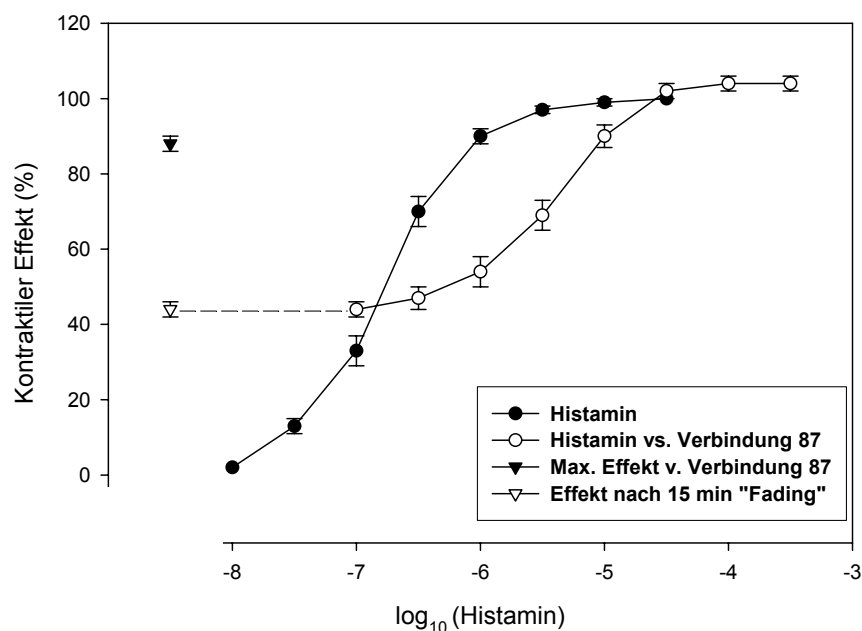


Abb. 3-5: Kontraktion durch Histamin in Abwesenheit (●, $N = 6$) und in Anwesenheit des partiellen H_1 -Rezeptoragonisten **87** (3 $\mu\text{mol/l}$, ○, $N = 6$). Die Histaminkurve in Gegenwart des partiellen Agonisten wurde zur Auswertung auf 100 % normiert. Histamin erzeugte maximal einen Effekt von $E_{\max} = 104 \pm 2 \%$, wenn der partielle Agonist **87** anwesend war. Das Symbolpaar links zeigt den durch Zugabe des partiellen Agonisten **87** beobachteten Maximaleffekt (geschlossenes Symbol) und den nach 15 min Inkubationszeit beobachteten Wert (offenes Symbol, „Fading“), von dem ausgehend die abschließende Histaminkurve erstellt wurde ($E_{\max} = 88 \pm 2 \%$ (▼) und $44 \pm 2 \%$ (▽)). Aus der

Rechtsverschiebung wurde durch gewichtete lineare Regression der Affinitätsparameter $pK_P = 6,77 \pm 0,04$ (95 %-Vertrauensbereich 6,67 – 6,87) berechnet, was einer Affinitätskonstanten K_P von 0,17 $\mu\text{mol/l}$ (0,14 - 0,21) entspricht.

2-(Benzothiazol-2-yl)ethanamin ist ein weiterer Vertreter aus der Thiazol-Familie, der durch überraschend hohe Aktivität (rel. Pot. ca. 48 % rel. zu Histamin, i.a. ca. 50 %) ⁶⁰ am H_1 -Rezeptor aufgefallen ist. Die Kombination aus Histaprodifen und dieser Experimentalsubstanz generierte ebenfalls ein Histaprodifen-Derivat mit hoher agonistischer Aktivität. Die Verbindung **84** zeigte ca. 19-fache Histamin-Stärke bei einer moderaten intrinsischen Aktivität um 60 %. So wie sich der Propyl-Spacer zwischen N^R -Stickstoff und Heterozyklus in vergangenen Projekten als ungünstig erwiesen hat, führte die Verlängerung der Alkylkette um eine weitere CH_2 -Einheit ebenso zu einem H_1 -Rezeptoragonisten (**85**), der bei bemerkenswert geringer intrinsischer Aktivität nur noch etwa doppelt so potent ist wie Histamin.

Verhältnismäßig wenig Aktivität zeigen Histaprodifene mit N^R -Phenylthiazolylalkyl-Substitution. Die N^R -Methylen-Verbrückung führte zum Histaprodifen-Derivat **88**, das nur noch einen geringen partialagonistischen Effekt von durchschnittlich 10 % im Vergleich zu Histamin aufwies.

Obwohl Verbindung **89**, als Thiazol-Analogon der hochpotenten Verbindung **BS 94** ähnliche sterische Eigenschaften aufweist, war die agonistische Aktivität am Histamin- H_1 -Rezeptor massiv erniedrigt und erreichte nicht einmal Histamin-Stärke. Dieses Ergebnis bestätigt in gewisser Weise die Untersuchungen von *Walczynski et al.*,²⁰⁷ die für das ungekoppelte 2-Phenylthiazol-4-yl-ethanamin, bei einer stark erniedrigten intrinsischen Aktivität von 57 %, nur einen pEC_{50} -Wert von 4,8 ermitteln konnten. Mit der stellungsisomeren Verbindung **90** verhält es sich in ähnlicher Weise. Auch hier war die intrinsische Aktivität und die Potenz gegenüber **87** erniedrigt, jedoch nicht so drastisch wie bei **89**.

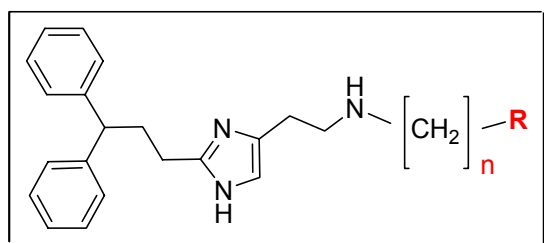
3.2.4 N^R - Triazolylalkyl- und Benzotriazolylalkyl-Histaprodifene

Als weniger geeignet entpuppten sich auch die Triazolylalkyl- und Benzotriazolylalkyl-Substituenten. Bei der N^R -1,2,4-Triazolylmethyl-substituierten Verbindung **97** handelt es sich um einen schwachen Histamin- H_1 -Rezeptor-Antagonisten, der sich bis 30 μM weitgehend kompetitiv verhält.

Das N^R -1,2,4-Triazolethyl-Derivat **98** zeigte trotz der freien NH-Funktionalität und strukturellen Ähnlichkeit mit Suprahistaprodifen wenig Gemeinsamkeit mit dieser Leitverbindung. Die intrinsische Aktivität betrug fast 80 %, die relative Potenz bewegte sich jedoch bestenfalls im Bereich der zweifachen Histamin-Stärke. Erklärbar wird dieser Effekt in Analogie zu den Thiazolen durch die geringere Basizität des Triazols. Im Vergleich mit

Imidazol sorgt das zusätzliche Stickstoffatom zwar für ähnliche Mesomerieeigenschaften, kann jedoch die Basizität des Heterozyklus durch seinen negativen induktiven Effekt weiter herabsetzen.

Anders verhielten sich die Benzotriazolylalkyl-substituierten Histaprodifene. In Abhängigkeit vom Substitutionsmuster, d.h. der Position und Länge der Alkylkette, zeigten die Benzotriazole ein sehr heterogenes Bild am gpH_1 -Rezeptor. Während sich die „symmetrisch substituierte“ Verbindung **94** als schwacher Partialagonist mit einer intrinsischen Aktivität von ca. 58 % und einer verhältnismäßig geringen Rezeptoraffinität erwies (siehe **Tab. 3-5**), konnte für das stellungsisomere „unsymmetrische“ Derivat **93** praktisch kein Agonismus, dafür aber ein pA_2 -Wert von ca. 6,8 ermittelt werden.



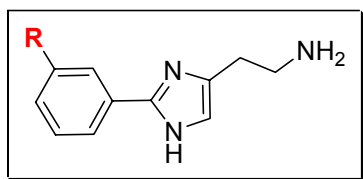
No.	R	n	E_{max} [%]	ΔpEC_{50}	rel. Pot. [%]	pK_p
93		2	2	n. b.	n. b.	$pA_2 = 6,83$
94		2	47	0,96	11	5,67
95		4	55	-0,50	316	6,33
96		4	28	0,13	75	5,75
97		1	0	-	-	$pA_2 = 5,26$
98		2	75	-0,17	149	6,10

Tab. 3-5: Histaprodifene mit N^1 - 1,2,4-Triazolyl- und Benzotriazolyl-alkylsubstitution

Ein klareres Bild lieferten die Substanzen mit Butyl-Spacer. Beide Verbindungen agieren als annähernd äquipotente Partialagonisten am Histamin-H₁-Rezeptor, die eine drei- bis vierfache Wirkstärke im Vergleich zu Histamin aufweisen. Lediglich in der intrinsischen Aktivität übertrifft das unsymmetrische Derivat **95** sein symmetrisches Pendant **96** um das Doppelte (55 % vs. 26 %).

3.3 Neuartige 2-Phenylhistamine

Mit der Synthese der ersten 2-substituierten Histaminverbindungen gelang der Durchbruch auf der Suche nach selektiven Histamin-H₁-Rezeptor-Agonisten. Besondere Aufmerksamkeit verdient die Gruppe der 2-Phenylhistamine. Die Phenylhistamine, insbesondere diverse Verbindungen mit *meta*-Substitution am Phenylring, vereinen zwei wichtige Eigenschaften pharmakologischer Experimentalsubstanzen: gute Wirksamkeit und hohe Selektivität an der Zielstruktur. **Tabelle 3-6** gibt Auskunft über einige klassische und gut charakterisierte Verbindungen aus dieser Wirkstoffgruppe.



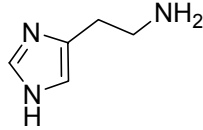
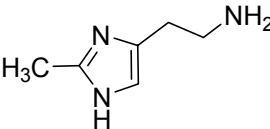
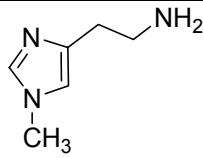
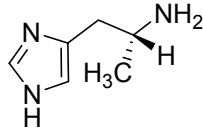
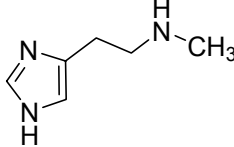
No.	R	N	E _{max}	ΔpEC ₅₀	pEC ₅₀	rel. Pot.
Lit. ^{62a}	H	9	100	0.50	6.20	31
Lit. ^{62a}	CH ₃	18	100	0.83	5.87	15
-	OCH ₃	12	100	0.38	6.32	42
Lit. ^{61a,62a}	F	18	100	0.07	6.63	87
Lit. ²³⁸	OH	k.a.	100	1.20	5.50	6.3
Lit. ^{62a}	CF ₃	21	100	-0.11	6.81	128

Tab. 3-6: 2-Phenylhistamine

Der Ersatz des Phenylrestes in Position 2 der Imidazol-Grundstruktur durch Heteroaromaten oder raumerfüllendere Gruppen führte nur in wenigen Fällen zu vergleichbar aktiven Substanzen. Im Mittelpunkt der chemischen Modifikation stand deshalb der Austausch von Substituenten in *meta*-Position der Phenylstruktur. Es resultierte eine Struktur-Wirkungsbeziehung, aus der folgte, dass vor allem elektronenziehende Substituenten, wie -Cl, -Br, -F, und -CF₃ zu Histaminverbindungen führten, die dem endogenen Agonisten vergleichbare Aktivität am Rezeptor aufwiesen oder diese sogar leicht übertrafen. Im Folgenden sollten die Auswirkungen unterschiedlicher Strukturmodifikationen an den wichtigsten 2-Phenylhistaminen untersucht werden.

3.3.1 Chirale 2-Phenylhistamine

Die Einführung von Methylgruppen in das Histamin-Molekül führte zu den ersten Erkenntnissen bezüglich einer Histamin-Rezeptorsubtyp-Selektivität. **Tabelle 3-7** beschreibt die wichtigsten Selektivitäten dieser Verbindungen an H₁-, H₂- und H₃-Rezeptoren. Im Vergleich zum unsubstituierten Histamin, das als endogener Ligand an allen Histamin-Rezeptoren ein voller Agonist ist, führt eine Methylierung in Position 2 des Imidazols zu einer Verbindung mit moderater Selektivität für den H₁-Rezeptorsubtyp. Dennoch bleibt eine geringfügige Aktivität am H₂-Rezeptor erhalten. Einen fast vollständigen Verlust an Aktivität an allen drei Histaminrezeptoren zeigt das *N*^f-methylierte Histamin-Derivat. Als besonders interessant für die Untersuchung des Histamin-H₃-Rezeptors erwies sich das (*R*)- α -Methylhistamin, das mit einer unerwartet hohen Selektivität und Aktivität für den H₃-Rezeptor auffiel. Verhältnismäßig unselektiv verhält sich hingegen wieder das *N*^a-methylierte Histamin. Bei ähnlicher agonistischer Aktivität am H₁- und H₂-Rezeptor von ca. 70 % relativ zum natürlichen Liganden, offenbart sich eine gewisse Präferenz für den H₃-Rezeptor.

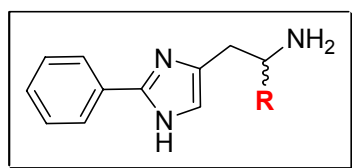
		rel. Pot. [%]		
		H ₁	H ₂	H ₃
Histamin		100	100	100
2-Methylhistamin		14	4	<0,08
<i>N</i>^f-Methylhistamin		0,4	<0,1	<4
(<i>R</i>)-α-Methylhistamin		0,5	1	1550
<i>N</i>^a-Methylhistamin		72	74	270

Tab. 3-7: Diverse methylierte Histamin-Derivate

Für die Aktivität der in **Tabelle 3-7** aufgeführten Verbindungen am Histamin-H₄-Rezeptor liegen zurzeit noch keine einheitlichen Daten vor. Bindungsstudien weisen darauf hin, dass

es sich bei 2-Methylhistamin (pK_i ca. 6,1),²⁰⁸ N^α -Methylhistamin (pK_i zwischen 6,53 und 7,64) und (*R*)- α -Methylhistamin (pK_i zwischen 6,62 und 6,89) ebenfalls um Agonisten bzw. Partialagonisten am H_4 -Rezeptor handelt.²⁰⁹

Zunächst wurden racemische Phenylhistamine mit α -Methyl-, α -Ethyl- und α -Propyl-Seitenkette dargestellt, um herauszufinden, welche Substituentenlänge in der Rezeptorbindungstasche toleriert wird. *Lipp et al.*²¹⁰ beschrieb für das 2-unsubstituierte α -Ethylhistamin bereits einen dramatischen Wirkverlust um drei Zehnerpotenzen im Vergleich zu Histamin. Trotz der geringen agonistischen Potenz handelt es sich bei dieser Verbindung um einen vollen Agonisten.

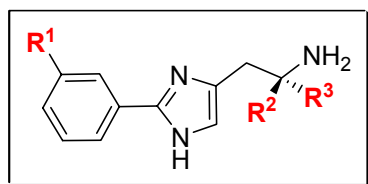


No.	R	N	E_{\max} [%]	pEC_{50}	rel. Pot. [%]	pK_p
210c	CH ₃	7	74	5.22	3.3	n.b.
113c	C ₂ H ₅	8	41 ^(a)	4,82	1,3	4,48
114c	C ₃ H ₆	7	26 ^(a)	4,93	1,7	4,22

Tab. 3-8 ^(a) der kontraktile Effekt kann nur zum Teil durch 10 – 100 nM Mepyramin aufgehoben werden. Er ist daher überwiegend nicht H_1 -vermittelt.

Die racemische α -methylierte Verbindung **210c** wies bei recht hoher intrinsischer Aktivität (E_{\max} : 74 %) nur noch geringe agonistische Wirksamkeit am Histamin- H_1 -Rezeptor auf. Ein weiterer Abfall der Aktivität stellte sich erwartungsgemäß bei den längerkettig substituierten Racematen **113c** und **114c** ein. Überraschenderweise ließen sich die kontraktile Effekte am Meerschweinchen-Ileum bei den beiden letztgenannten Verbindungen durch den hochaffinen Standardantagonisten Mepyramin praktisch nicht inhibieren.

Im Folgenden sollte untersucht werden, ob sich die für 2-Phenylhistamine bekannten Struktur-Wirkungsbeziehungen auch auf die Analogverbindungen mit α -Methyl-Substitution übertragen lassen, und welchen Einfluss die Stereochemie auf die agonistische Potenz am g_pH_1 -Rezeptor nimmt. Tabelle **3-9** beschreibt die pharmakologischen Ergebnisse unserer Untersuchungen. Bis auf die Substanzen (**S/R**)-**106e**, die als benzylierte Vorstufen von (**S/R**)-**108f** einen zu voluminösen Substituenten tragen, zeigen alle neu synthetisierten Verbindungen partiell agonistische Aktivität (E_{\max} : 55-99 %) bei moderater Potenz von bis zu 40 % rel. zu Histamin ((**S**)-**105e**, (**S**)-**107d**).



No.	R ¹	R ²	R ³	E _{max} [%]	pEC ₅₀	rel. Pot. [%]
(S)-102e	- H	- CH ₃	- H	78	5,39	4,9
(R)-102e	- H	- H	- CH ₃	72	4,92	1,7
<i>rac</i> -102	- H	- CH ₃		74	5,22	3,3
(S)-103e	- CH ₃	- CH ₃	- H	86	5,36	4,6
(R)-103e	- CH ₃	- H	- CH ₃	55	4,98	1,9
<i>rac</i> -103	- CH ₃	- CH ₃		72	5,19	3,1
(S)-104e	- OCH ₃	- CH ₃	- H	76	5,85	14
(R)-104e	- OCH ₃	- H	- CH ₃	70	5,40	5
<i>rac</i> -104	- OCH ₃	- CH ₃		69	5,73	11
(S)-105e	- F	- CH ₃	- H	97	6,32	42
(R)-105e	- F	- H	- CH ₃	92	5,82	13
(S)-106e	- OBn	- CH ₃	- H	≤ 5	n.d.	n.d.
(R)-106e	- OBn	- H	- CH ₃	≤ 2	n.d.	n.d.
(S)-108f	- OH	- CH ₃	- H	71	5,64	8,7
(R)-108f	- OH	- H	- CH ₃	61	4,75	1,1
(S)-107d	- CF ₃	- CH ₃	- H	99	6,27	37
(R)-107d	- CF ₃	- H	- CH ₃	78	5,37	4,7
Histamin	-	-	-	100	6,70	100

Tab. 3-9: Chirale 2-Phenylhistamine

In Analogie zu den in der Seitenkette unsubstituierten 2-Phenylhistaminen beobachtet man bei den neu dargestellten Verbindungen eine Zunahme der Wirkstärke in Abhängigkeit von der *meta*- Substitution in folgender Reihe:

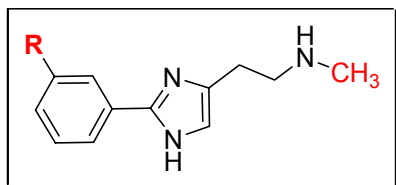
- $\text{CH}_3 < -\text{H} < -\text{OCH}_3 < -\text{F} = -\text{CF}_3$, wobei die Fluor- und Trifluormethylderivate als äquipotent angesehen werden können.

Zusätzlich ließ sich erstmals bei Histaminanaloga auch Stereoselektivität am H_1 -Rezeptor ermitteln. So handelte es sich bei (S)-konfigurierten Verbindungen immer um die Eutomere. Der eudismische Quotient betrug bis zu 8 für die wirkstärksten Substanzen (**(S/R)-105e** und **(S/R)-107d**).

3.3.2 N^{α} -substituierte 2-Phenylhistamine

3.3.2.1 2-Phenylhistamine mit einer N^{α} -Methyl-Substitution

Von *Kramer et al.*⁶³ konnte gezeigt werden, dass die Methylierung der endständigen N^{α} -Funktionalität bei einigen Phenylhistaminen und Histaprodifen zu einem Anstieg der agonistischen Aktivität am Histamin- H_1 -Rezeptor führen kann. Ein vergleichbarer Effekt konnte auch für das N^{α} -methylierte 2-Methylhistamin beobachtet werden. Als Modellverbindungen dienten das 3-Trifluormethyl-2-phenylhistamin und das 3-Brom-2-phenylhistamin.



No.	R	N	E_{\max} [%]	ΔpEC_{50}	rel. pot. [%]	pK_P
125	- H	5	73	0,60	25	6,06
126	- OCH_3	5	23	0,16	70	6,43
127	- F	5	71	0,62	24	6,36
130	- Cl	6	96	0,13	74	6,11
Lit ⁶³	- Br	> 7	95	- 0,04	109	6,17
Lit ⁶³	- CF_3	> 7	97	- 0,24	174	6,47

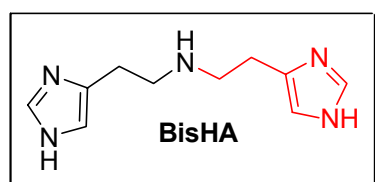
Tab. 3-10: N^{α} -Methyl-2-Phenylhistamine

Voluminösere Substituenten verringerten die Aktivität deutlich, so dass die N^{α} -Methylierung vorläufig als Optimum der Strukturmodifikationen betrachtet wurde. Zunächst wurden die wichtigsten, noch unbeschriebenen N^{α} -Methyl-2-Phenylhistamine dargestellt, um deren

Aktivität in Abhängigkeit des *meta*-Substitutionsmusters zu ermitteln. Im Vordergrund der Untersuchung stand die Frage, ob sich die Struktur-Wirkungsbeziehungen der *N*¹-unsubstituierten Analogverbindungen auf diese Verbindungsklasse anwenden lassen. Unerwarteterweise führt die Methylierung des endständigen Amins nur bei 2-Methylhistamin, Histaprodifen, dem 2-(3-Trifluormethylphenyl)histamin, dem 2-(3-Methoxyphenyl)histamin (**126**) und (in geringem Maße) bei 2-(3-Bromphenyl)histamin zu einem Aktivitätszuwachs. Die analogen *meta*-Fluor- und *meta*-Chlor-Verbindungen sowie das unsubstituierte *N*¹-Methyl-2-Phenylhistamin zeigen im Vergleich zu den nicht-methylierten Substanzen reduzierte agonistische Aktivität am Histamin-H₁-Rezeptor (**Tab. 3-10**).

3.3.2.2 Bivalente 2-Phenylhistamine

Eine weitere Steigerung der agonistischen Aktivität konnte durch die Einführung einer Imidazolylethyl Gruppe in *N*¹-Position des Histaprodifen-Moleküls erreicht werden. Diese Strukturmodifikation führte zum bislang wirksamsten in der Literatur beschriebenen H₁-Rezeptoragonisten *Suprahistaprodifen*. Die immense Wirkungsverstärkung des „zweiten Pharmakophors“ führte zu der Überlegung, dieses Strukturelement in eine Reihe von 2-Phenylhistaminen einzuführen. Es galt zu untersuchen, ob man einen mit Suprahistaprodifen vergleichbaren Aktivitätszuwachs auch bei den Phenylhistaminen beobachten kann. Schon



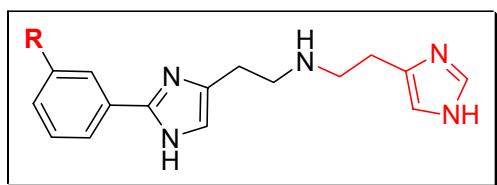
*Sore et al.*²¹¹ beschäftigten sich mit der Frage nach Möglichkeiten, durch Verdoppelung essentieller Strukturmerkmale einen Wirkungszuwachs zu provozieren. Das bivalente Histamin **BisHA** beispielsweise zeigt eine mit Histamin vergleichbare, aber unselektive Aktivität am H₁- und H₂-

Rezeptor. Eine von *Portoghese*²¹² aufgestellte Theorie, der so genannte „bivalent ligand approach“, erklärt den Zuwachs an Aktivität einer bivalenten Verbindung im Gegensatz zu dem monomeren Analogon durch die Besetzung zweier ähnlicher benachbarter Erkennungsstellen in der Rezeptorbindungstasche. Voraussetzung für die Gültigkeit dieser Theorie bestehe nicht unbedingt in der Duplikatur des Agonisten resp. Antagonisten, sondern in der Kombination aus Ligand und einem wie auch immer gearteten zweiten Pharmakophor. Die Verknüpfung kann demnach, in Abhängigkeit vom Rezeptor bzw. Rezeptorsubtyp direkt oder über Spacer variabler Kettenlänge erfolgen. Dies setzt jedoch, neben der primären Ligand-Rezeptor-Bindungsstelle, noch eine räumlich getrennte, akzessorische Erkennungsstelle voraus.

Jedoch erwiesen sich die Phenylhistamine **131-133** und **151-152** überraschenderweise als Partialagonisten geringerer Potenz, verglichen mit dem Standardagonisten Histamin (siehe **Tab. 3-11**). Bei hohen intrinsischen Aktivitäten von bis zu 93 % schwanken die relativen

Potenzen zwischen 10 und 71 %. Eine außergewöhnliche Diskrepanz in der Wirkstärke machte sich zwischen Verbindung **133** und dem *N*^α-unsubstituierten *meta*-Fluor-2-Phenylhistamin bemerkbar. Während das unsubstituierte Derivat fast Histamin-Stärke aufweist, erreicht die Imidazolylethyl-substituierte Verbindung eine um den Faktor 10 geringere Wirkstärke. Selbst die *meta*-Chlor- und *meta*-Brom-substituierten Verbindungen **151** und **152** zeigten eine deutlich verringerte Wirkstärke am Histamin-H₁-Rezeptor. Das *meta*-Trifluormethyl-substituierte Derivat fällt mit voller intrinsischer Aktivität und relativer Potenz von 178 % aus der Reihe. Es ähnelt in seinen pharmakologischen Eigenschaften der *N*^α-methylierten Analogverbindung.

Eine Besonderheit dieser Substanzklasse ist die Tatsache, dass sich die für klassische 2-Phenylhistamine herauskristallisierten Struktur-Wirkungsbeziehungen hier nicht übertragen lassen. So zeigte die *meta*-Methoxy-substituierte Verbindung **132** eine im Vergleich zur *meta*-Fluor-substituierten Verbindung **133** höhere relative Potenz.



No.	R	N	E _{max} [%]	ΔpEC ₅₀	rel. Pot. [%]	pK _p
131	- H	4	74	1,02	10	4,89
132	- OCH ₃	6	88	0,66	22	5,56
133	- F	4	93	1,02	10	5,51
151	- Cl	4	90	0,33	47	5,79
152	- Br	4	94	0,15	71	6,22
153	- CF ₃	5	96	-0,25	178	6,16

Tab. 3-11: H₁-Rezeptor-Agonismus der bivalenten Phenylhistamine am Meerschweinchen-Ileum-Modell

Diese unerwarteten Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass sich die für Histaprodifene ermittelten Struktur-Wirkungsbeziehungen nicht ohne weiteres auf die 2-Phenylhistamine anwenden lassen.

Im Folgenden musste der Frage nachgegangen werden, ob die bivalenten 2-Phenylhistamine auch agonistische Aktivität am Histamin-H₂-Rezeptor aufweisen. Immerhin verhält sich Substanz **BisHA** am gpH₂-Rezeptor fast äquipotent zu Histamin und selbst die

Leitverbindung Suprahistaprodifen zeigt geringe H_2 -agonistische Aktivität ($pEC_{50} = 5,0$).¹⁰⁰ Alle bivalenten Phenylhistamine wurden am Modell des spontan schlagenden rechten Meerschweinchen-Atriums getestet. Sämtliche Verbindungen zeigen agonistische Aktivität mit einer relativen Potenz zwischen 4 und 11 %, die durch Zugabe von Cimetidin antagonisiert werden konnte.

Abb. 3-6 beschreibt die Organantwort (als Herzfrequenzanstieg, bpm = beats per minute) auf steigende Histamin- und Agonisten-Konzentrationen. Der abgebildete Kurvenverlauf entspricht einem originalen Experiment mit Verbindung **153**. Zunächst wurde Histamin in steigenden Konzentrationen zugegeben. Es folgte eine Auswaschphase und Ruheperiode, in der die Basalfrequenz geringfügig unter die Anfangsfrequenz sinken konnte. Danach wurde eine zweite Kurve mit dem zu untersuchenden Agonisten erstellt.

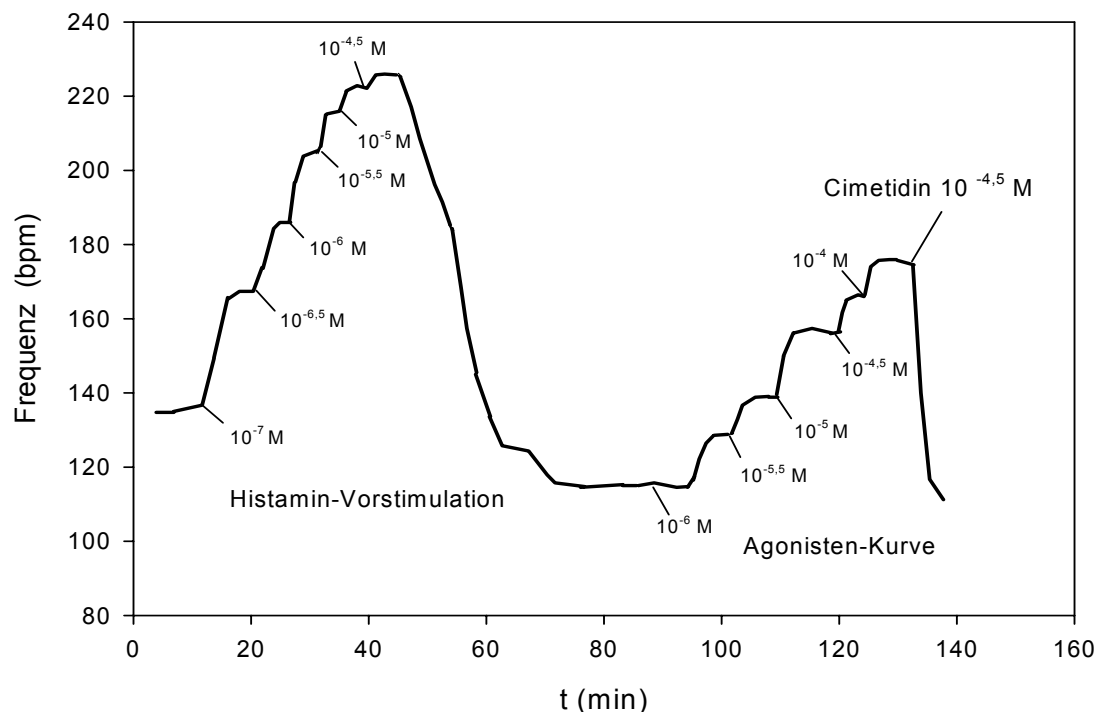


Abb. 3-6: Prinzipieller Ablauf eines funktionellen *in-vitro* Experiments am spontan schlagenden Meerschweinchen-Atrium in kumulativer Technik. Gemessen wurde die Frequenzzunahme in Abhängigkeit von der Zeit. Der Agonist (zum Beispiel Histamin, erste Kurve) wurde in steigenden Konzentrationen (10^{-7} bis $10^{-4.5}$ M) in das Organbad gegeben. Es wurde stets abgewartet, bis das jeweilige Plateau erreicht war, erst dann erfolgte die Zugabe der nächsten Konzentration. An die Histaminkurve schloss sich, nach einer Auswasch- und Ruhephase, die Zugabe des (partiellen) Agonisten (**153**, zweite Kurve) an. Nach Erreichen des letzten Plateaus, wurde eine definierte Menge Cimetidin ($10^{-4.5}$ M) in das Organbad gegeben und der Histamin-vermittelte Effekt aufgehoben. Alle Experimente erfolgten in Gegenwart des nicht-selektiven β -Blockers Propranolol ($0,3 \mu\text{M}$)

Nach Erreichen des maximal möglichen Effekts wurde eine definierte Menge Cimetidin zur Antagonisierung der H_2 -vermittelten Wirkung zugegeben.

Abb. 3-7 zeigt exemplarisch die Konzentrations-Wirkungskurven für den Standardagonisten Histamin und das bivalente 2-Phenylhistamin **152**. Man erkennt deutlich die Rechtsverschiebung und Depression der Partialagonistenkurve.

Die Ergebnisse sind nicht überraschend, lassen sie sich doch mit den bekannten Struktur-Wirkungsbeziehungen der H_2 -Rezeptor-Liganden in Einklang bringen. Molecular Modelling Untersuchungen des H_2 -Rezeptors erbrachten umfangreiche Erkenntnisse zur Wechselwirkung des physiologischen Liganden Histamin und zahlreicher synthetischer Agonisten und Antagonisten mit der primären Rezeptor-Erkennungsstelle.

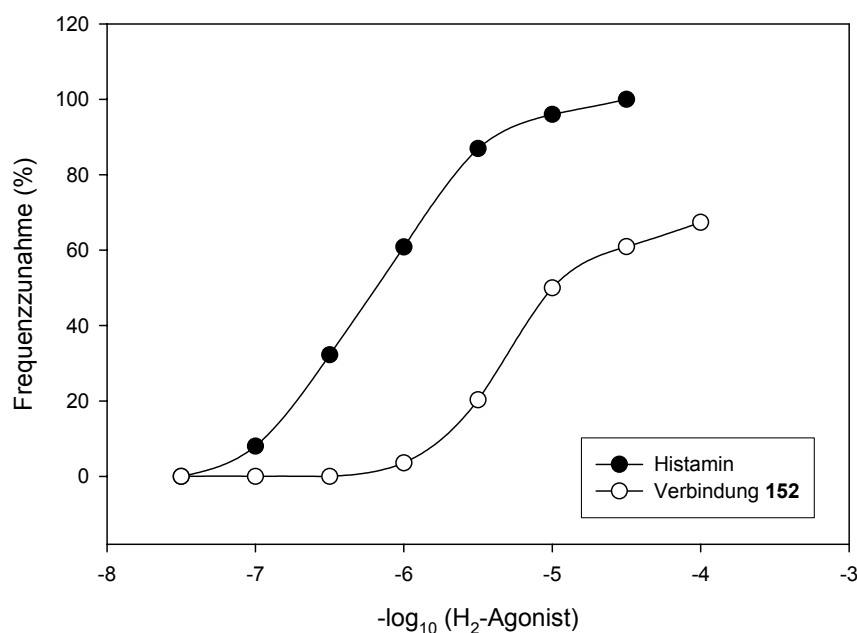


Abb. 3-7: Exemplarische KWK von Histamin ($10^{-7} - 10^{-4.5}$ M) und dem bivalenten Phenylhistamin **152** ($10^{-7.5} - 10^{-4}$ M); Abb. eines Einzelversuchs.

Histamin überbrückt demnach die transmembranäre Helix III mit Helix V durch elektrostatische Wechselwirkungen des protonierten N^{α} -Stickstoffs mit Aspartat 98 von Helix III, während der protonierte Imidazol-Nucleus in der Lage ist, in der α -helicalen transmembranären Helix V zwei Wasserstoffbrücken-Bindungen zu Threonin 190 und Aspartat 186 auszubilden (**Abb. 3-8**).

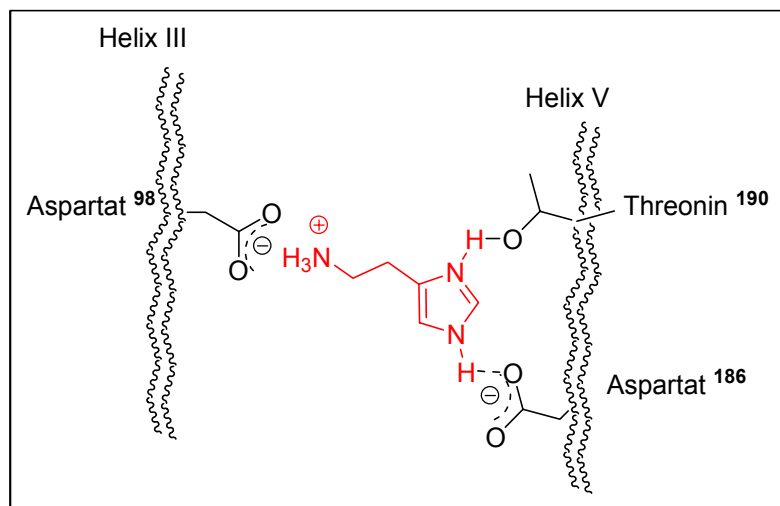


Abb. 3-8: Bindungsmodell des Histamins am H₂-Rezeptor

Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe um *Buschauer*^{79,82} zeigten am Beispiel der Alkylguanidine, dass ein voluminöser Substituent am N^G-Stickstoff, wie z.B. eine Pheniramin-Partialstruktur, nicht nur toleriert wird, sondern auch zu einer Wirkungsverstärkung führt. Man erklärt sich die Aktivitätszunahme mit der Wechselwirkung des Substituenten mit einer akzessorischen Bindungsstelle im „oberen“ Bereich der Rezeptorbindungsstasche.

Wird dieses Erklärungsmodell auf die bivalenten 2-Phenylhistamine (und auf das Suprahistaprodifen) angewendet, kann die agonistische Aktivität verstanden werden. Der voluminöse Phenylimidazol-Rest könnte demzufolge mit derselben Bindungsstelle interagieren, während die Verbrückung der transmembranären Helices ungestört bleibt (**Abb. 3-9**).

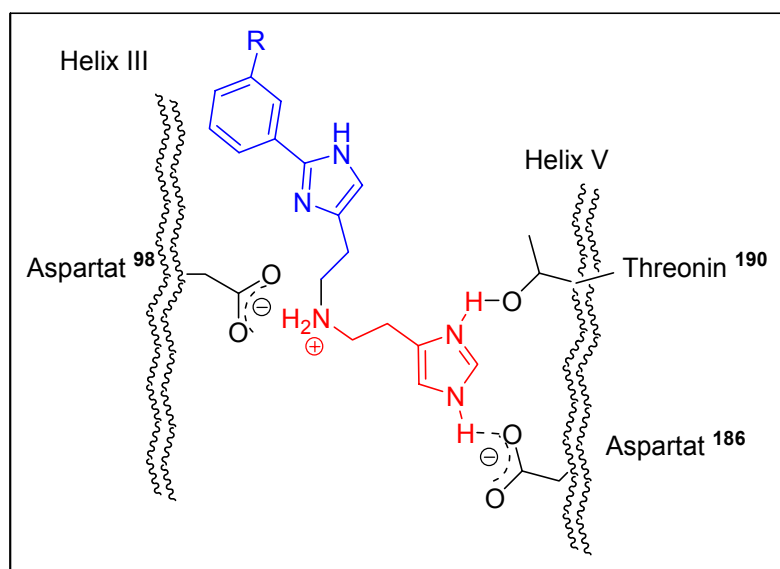
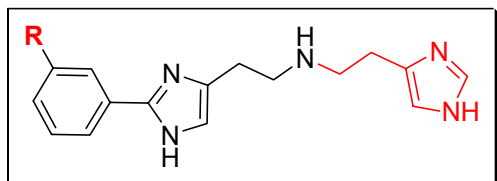


Abb. 3-9: Denkbare Bindungsverhalten bivalenter 2-Phenylhistamine am H₂-Rezeptor

Am gpH₂-Rezeptor verhalten sich das *meta*-unsubstituierte und *meta*-Methoxy-Derivat mit einer Wirkstärke von etwa 7 % äquipotent. Die trifluormethylierte Verbindung **153** erwies sich als schwächster Vertreter aus dieser Reihe mit einer rel. Potenz von nur noch 4 % im Vergleich zu Histamin. Als potenteste Substanz kristallisierte sich das *meta*-Brom-substituierte Phenylhistamin **152** heraus (siehe **Tab. 3-12**). Die geringen Unterschiede in der intrinsischen Aktivität und relativen Potenz am H₂-Rezeptor erlauben, auch wegen der geringen Datenmenge (*N* = 2), keine Diskussion über Struktur-Wirkungsbeziehungen.



No.	R	<i>N</i>	<i>E</i> _{max} [%]	Δ <i>pEC</i> ₅₀	rel. Pot. [%]
131	- H	2	54	1,15	7,1
132	- OCH ₃	2	59	1,15	7,1
133	- F	2	82	1,07	8,5
151	- Cl	2	60	1,25	5,6
152	- Br	2	57	0,97	10,7
153	- CF ₃	2	75	1,37	4,3

Tab. 3-12: H₂-Rezeptor-Agonismus der bivalenten Phenylhistamine am Modell des spontan schlagenden Meerschweinchen-Atriums

Somit bleibt anzunehmen, dass der Struktur des *N*¹-Substituenten bei den 2-Phenylhistaminen bezüglich einer Histamin-H₁- und -H₂-vermittelten Wirkung nur geringe Bedeutung zukommt, da der eigentliche Pharmakophor vermutlich nach wie vor die Histamin-Partialstruktur darstellt.

3.3.2.3 Dimere 2-Phenylhistamine

Die unerwarteten Ergebnisse der „bivalenten“ 2-Phenylhistamine **131-133** und **151-153**, die formal einer Kombination aus den klassischen 2-Phenylhistaminen und Histamin entsprechen, führten zu der Idee, eine kleine Auswahl von dimeren 2-Phenylhistaminen

herzustellen. *Kramer*¹¹⁰ beschreibt eine Verbindung **BisHP**, die ein dimeres, *N*^ε-verbrücktes Histaprodifenmolekül darstellt (**Abb. 3-10**).

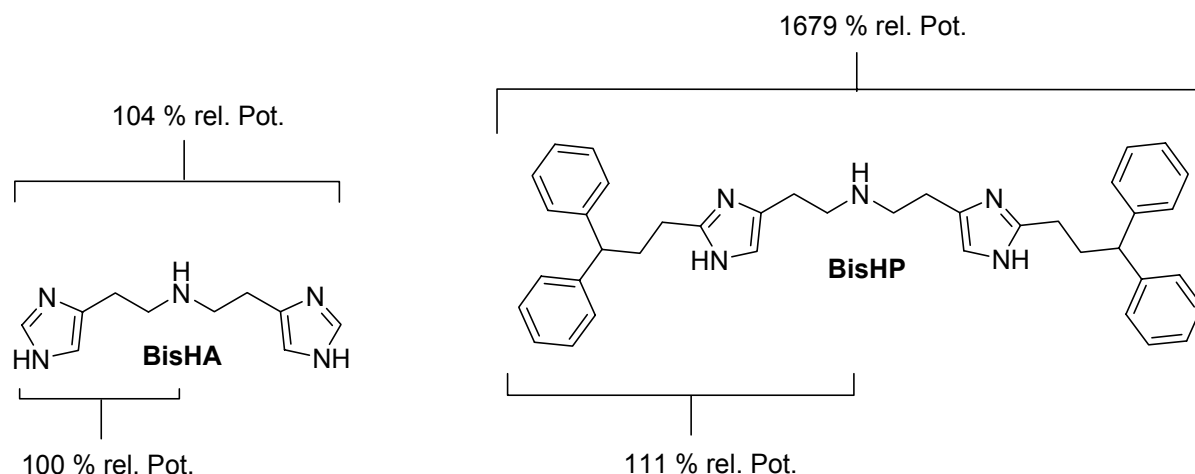
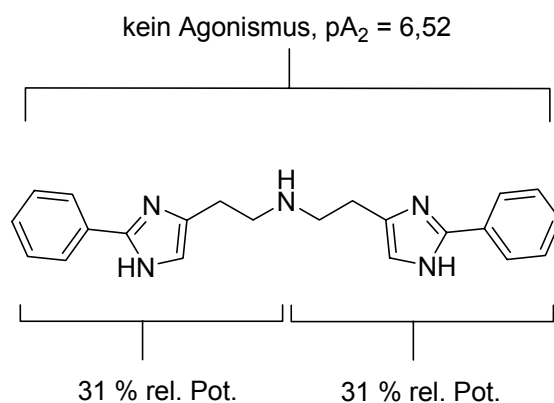


Abb. 3-10: Dimeres Histamin und dimeres Histaprodifen

Die Substanz zeigte am Standardmodell des gp-Ileum eine überraschend hohe relative Potenz von der fast 17-fachen Histaminstärke. Die hohe Potenz geht allerdings auf Kosten der intrinsischen Aktivität, die auf ca. 69 % reduziert wurde.

Die folgende Untersuchung sah vor, das unsubstituierte 2-Phenylhistaminmolekül über eine *N*^ε-Verbrückung mit einem wirkstärkeren *meta*-substituierten 2-Phenylhistamin zu kombinieren, um den Einfluss der Substitution auf die relative Potenz der Verbindung zu ermitteln. Die Wahl der Kombinationspartner fiel auf das 3-Methoxy-2-Phenylhistamin, das sich bei moderater Wirkstärke durch seine leichte Zugänglichkeit auszeichnet, und das 3-Trifluormethyl-2-Phenylhistamin als potentesten Vertreter aus dieser Wirkstoffgruppe. Zum Vergleich wurde auch das Dimer aus zwei unsubstituierten Phenylhistaminen hergestellt.

Abb. 3-11 vergleicht die Wirkstärken der Einzelkomponenten mit der aus der Kombination der 2-Phenylhistamine.



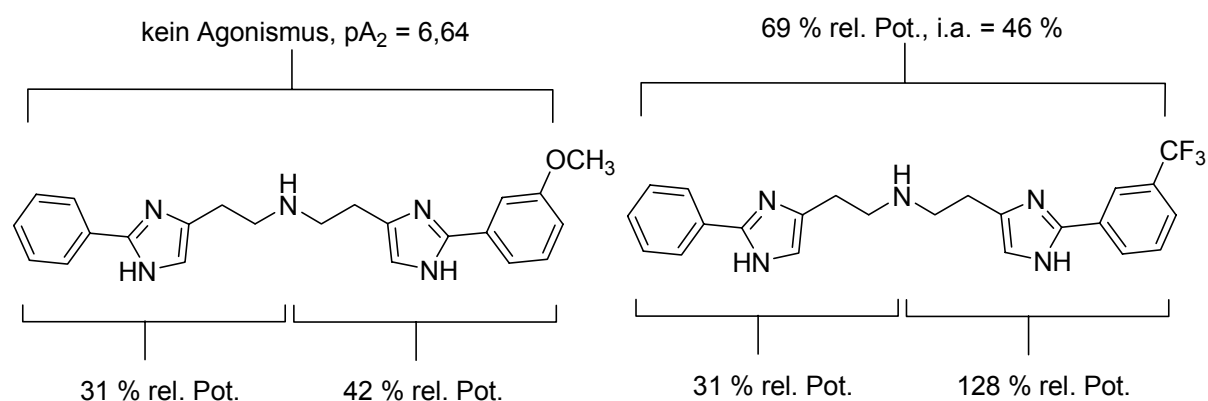
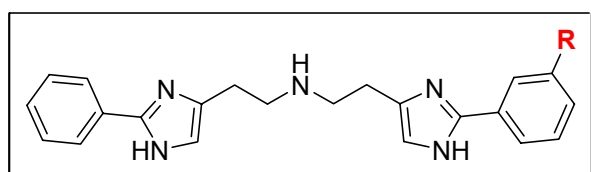


Abb. 3-11

Auch bei dieser Verbindungsklasse wurde deutlich, dass sich die 3,3-Diphenylpropyl-Partialstruktur des Histaprodifens nicht ohne weiteres ersetzen lässt. Erstaunlicherweise kristallisierten sich die Verbindungen **156** und **157** als kompetitive Antagonisten am H_1 -Rezeptor heraus. Allein die Trifluormethyl-substituierte Verbindung **158** zeigte partiell agonistische Eigenschaften bei geringer intrinsischer Aktivität. Dieses völlig unerwartete Ergebnis unterstreicht wiederum die Schlüsselstellung einer *meta*-Trifluormethyl-Substitution der Phenylpartialstruktur, die bei allen bislang bekannten Phenylhistaminen zu den wirkstärksten Verbindungen geführt hat (Tab. 3-13).



No.	R	E_{max} [%]	pEC_{50}	rel. Pot. [%]	pA_2	pK_p
156	- H	0	-	-	6,52	-
157	- OCH_3	0	-	-	6,64	-
158	- CF_3	46	0,16	69	-	6,11
172b^(a)	- H	0	-	-	$pD'_2 = 5,03$	

Tab. 3-13: Dimere 2-Phenylhistamine
^(a) CH_2 statt N^a

Abschliessend ist festzustellen, dass sich die ermittelten Struktur-Wirkungsbeziehungen der Histaprodifen-Derivate nicht auf die Substanzklasse der 2-Phenylhistamine übertragen lassen und keine Verbindung generiert werden konnte, deren Aktivität die des N^a -methylierten *meta*-Trifluormethyl-2-Phenylhistamins übertraf. Weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der 2-Phenylhistamine scheinen aufgrund der umfangreichen vorliegenden Datenlage und der vielversprechenden Histaprodifen-Verbindungsklasse nicht sinnvoll.

3.4 Neuartige *N*^G-Acylguanidine

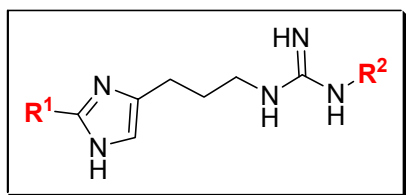
Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Seifert²¹³ am Modell des humanen Histamin-H₁-Rezeptors lieferten die überraschende Erkenntnis, dass sich ein Vertreter aus der Gruppe der Acylguanidine als Histamin-H₁-Rezeptor-Partialagonist verhält. Die Verbindung **AK 57** weist eine pEC₅₀ von 6,55 bei einer moderaten intrinsischen Aktivität von ca. 56 % rel. zu Histamin auf. Alle weiteren untersuchten, strukturell vergleichbaren Substanzen, wie z.B. **AK 24**, zeigten deutlich geringere intrinsische Aktivität oder keinen derartigen Effekt.

Ein Charakteristikum der bekannten Alkyl- und Acylguanidin-Verbindungen ist neben ihrer hohen agonistischen Aktivität am gpH₂-Rezeptor der bisweilen ausgeprägte gpH₃-antagonistische Effekt; eine H₁-vermittelte, agonistische Wirkung konnte an den organopharmakologischen Standardmodellen bislang nicht nachgewiesen werden.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden folglich einige Verbindungen aus der Acylguanidin-Klasse synthetisiert und in Position 2 der Imidazolstruktur modifiziert. Durch Einführung einer Methylgruppe sollte untersucht werden, ob sich der Histamin-H₁-agonistische Effekt am Modell des humanen H₁-Rezeptors verstärken, bzw. die Selektivität der Substanz für den H₁-Rezeptor erhöhen lässt. Zusätzlich wurde die Auswirkung dieser geringfügigen Modifikation auf den Histamin-H₂-Agonismus und insbesondere H₃-Antagonismus untersucht, da zwischenzeitlich Ergebnisse aus dem Acetophenon-Projekt (**Kap. 3.5**) vorlagen, die eine Reduktion einer derartigen Wirkung vermuten ließen. Auf die Einführung raumerfüllender Gruppen, wie z.B. einen Phenylrest, wurde bewusst verzichtet, da die bekannten räumlich-strukturellen Gegebenheiten der Rezeptorbindungstasche eine Toleranz dieser Substitution nicht erwarten ließen.

3.4.1 Histamin-H₁-Aktivität am Modell des humanen H₁-Rezeptors und gp-Ileum-Modell

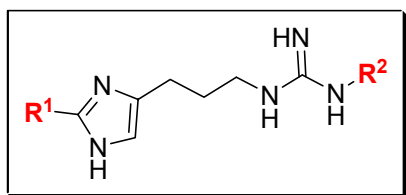
Die neu synthetisierten Verbindungen **165**, **167b**, **168b** und **169b** wurden einem Screening auf Histamin-H₁-Aktivität am Modell des humanen H₁-Rezeptors unterzogen (**Tab. 3-14**). Verbindung **168b**, die das Strukturanalogon zu **AK 57** darstellt, zeigte kaum messbare agonistische Aktivität. Untersuchungen am Meerschweinchen-Ileum-Modell offenbarten eine Affinität im mikromolaren Bereich bei fehlender agonistischer Aktivität.



No.	R ¹	R ²	H ₁ -Agonismus ^(a)				H ₁ -Antagonismus ^(b)	
			N	E _{max} [%]	pEC ₅₀	rel. Pot. [%]	N	pA ₂
AK 24	-H		>5	35	n. b.	n. b.	4	5,63
167b	-CH ₃		3	0	-	-	14	5,36
AK 57	-H		>5	56	6,5	68	5	5,43
168b	-CH ₃		3	< 10 ^(c)	-	-	14	5,84
169b	-CH ₃		3	0	-	-	17	5,29

Tab. 3-14 ^(a) hH₁-GTPase-Assay; ^(b) gpH₁-Ileum-Assay; ^(c) Datenlage noch uneinheitlich

Ein zusätzlich durchgeführter Bindungsassay für die Verbindungen **168b**, **169b** und **AK 57** am humanen und gpH₁-Rezeptor, der auf der Verdrängung radioaktiv-markierten Mepyramins ([H³]-Mepyramin) beruht, führte zu den in **Tab. 3-15** dargestellten Affinitäten. So zeigt das Methyl-substituierte Derivat **168b** eine im Vergleich zu Histamin und **AK 57** höhere Affinität zum humanen, insbesondere aber zum gpH₁-Rezeptor. Verbindung **169b** hat an beiden Rezeptoren nur mäßige Affinität mit pK_i-Werten von 5,0.



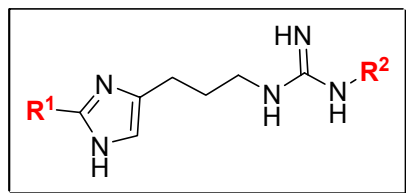
No.	R ¹	R ²	pK _i hH ₁ R	pK _i gpH ₁ R
HA	-	-	5,5 - 6	
AK 57	-H		5,9	5,1
168b	-CH ₃		6,4	6,0
169b	-CH ₃		5,0	5,0

Tab. 3-15

3.4.2 Histamin-H₂-Aktivität am spontan schlagenden rechten

Meerschweinchen-Atrium

Besonderes Augenmerk verdiente auch die Untersuchung der neuen Substanzen auf H₂-Rezeptoragonistische Aktivität. Bei den in Position 2 unsubstituierten Verbindungen **AK 24**, **AK 57** und **PG 215**, die im Zuge der Dissertationsprojekte von A. Kraus und P. Ghorai synthetisiert wurden, handelt es sich um recht potente Histamin-H₂-Agonisten mit pEC₅₀-Werten von 6,8 bis zu 7,45 (**Tab. 3-16**).



No.	R ¹	R ²	N	E _{max} [%]	pEC ₅₀	rel. Pot. [%]
SK&F 91486	-H	-H	2	84	4,86	7,2
165	-CH ₃	-H	2	58	4,15	1,4
AK 24	-H		4	99	7,43	2710
167b	-CH ₃		3	100	6,73	533
AK 57	-H		3	101	6,81	641
168b	-CH ₃		3	88	6,20	157
PG 215	-H		3	100	7,29	1950
169b	-CH ₃		3	98	6,58	383

Tab. 3-16: Histamin-H₂-Rezeptoragonismus diverser Acylguanidine (am gp-Atrium)

Die alleinige Substitution des Wasserstoffs durch eine Methylgruppe am Imidazolnukleus der Substanzen reduzierte die Aktivität am Rezeptor deutlich. So agierte Verbindung **167b** in Analogie zu ihrer Musterverbindung **AK 24** als wirkstärkster Histamin- H_2 -Agonist aus dieser Reihe mit ca. 5-facher Histaminstärke. Bei Verbindung **167b** und **169b** führte die Methylierung zu einer um den Faktor fünf geringeren relativen Potenz. Das 3-Cyclohexylbutanoyl-Derivat **168b** erreichte, als schwächster Vertreter dieser Reihe, nur noch ein Viertel der Wirkstärke von **AK 57**. Bei den Verbindungen **167b** und **169b** handelt es sich um volle Agonisten, während **168b** am H_2 -Rezeptor eine partialagonistische Aktivität mit hoher intrinsischer Aktivität von 88 % aufweist. **Abb. 3-12** verdeutlicht den Verlust an Wirkstärke in Abhängigkeit von der 2-Methylierung.

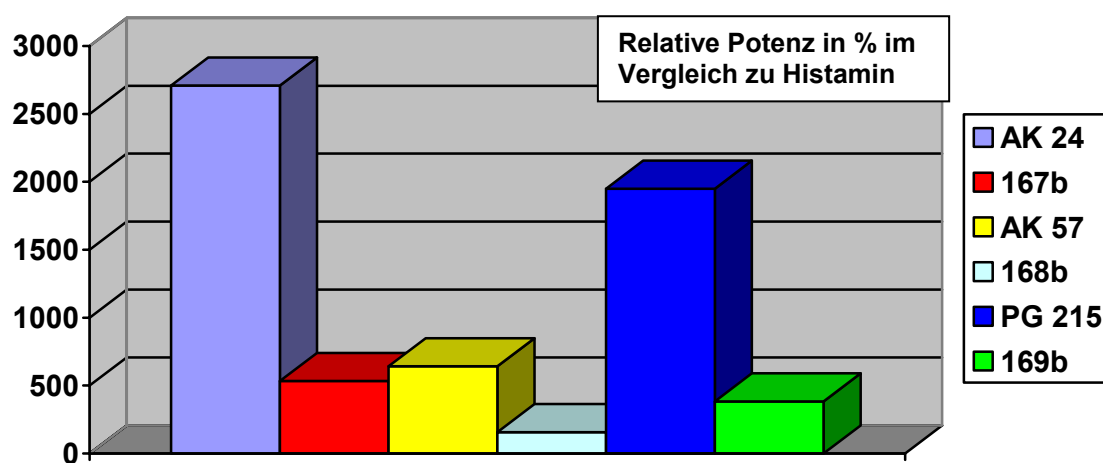


Abb. 3-12: Vergleich der relativen Potenzen am gp H_2 -Rezeptor von 2-methylierten und unsubstituierten Acylguanidinen

Eine Sonderstellung nehmen die N^G -unsubstituierten Verbindungen, das schon seit langem als (schwacher) H_2 -Rezeptor-Partialagonist beschriebene **SK&F 91486**^{215,216} und sein 2-Methyl-Derivat **169** ein. Wie erwartet zeigten die Substanzen eine moderate positiv chronotrope Aktivität am rechten Meerschweinchen-Atrium, wobei auch hier Verbindung **169** schwächer wirksam war. Der Effekt wurde zunächst als H_2 -vermittelt interpretiert, ließ sich aber am Ende des Versuchs nicht durch Cimetidin antagonisieren. Weitere Versuche, wie z.B. die Aufnahme der Konzentrations-Effekt-Kurve in Gegenwart einer hohen Cimetidin-Dosis, ließen schließlich den überraschenden Schluss zu, dass die Wirkung dieser Substanzen nicht, wie bisher angenommen, durch Histamin- H_2 -Rezeptoren vermittelt sein kann (siehe **Abb. 3-13a u. b** und **3-14a u. b**).

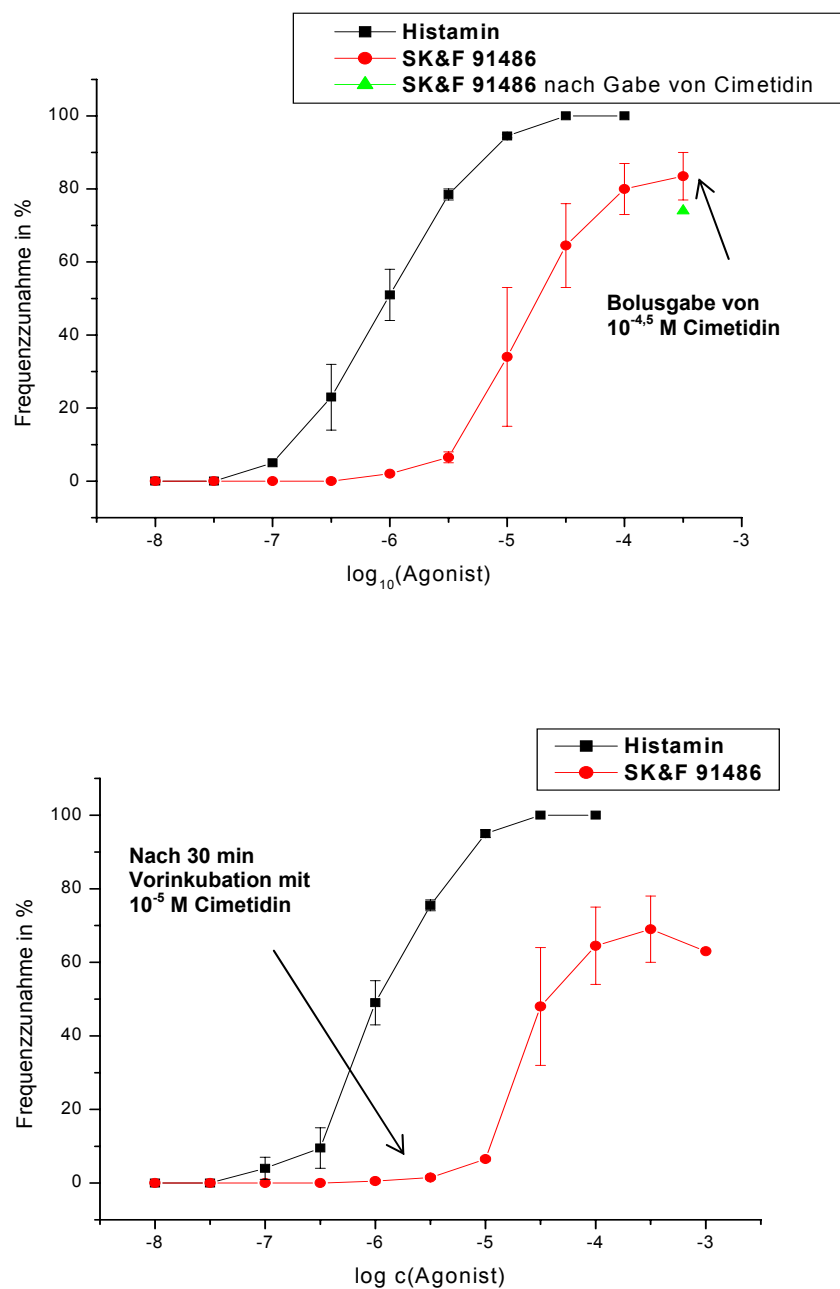


Abb. 3-13a und b: Verhalten der Experimentalsubstanz **SK&F 91486** am Modell des spontan schlagenden Meerschweinchen-Atriums (jeweils $N = 2$).

Abb. 3-13a (oben) zeigt die KWK von **SK & F 91486** (●). Nachdem das Maximum der Frequenz-Zunahme erreicht war, wurde Cimetidin ($10^{-4.5}$ M) in einer Portion zugegeben. Es folgte nur eine marginale Depression der Agonistenkurve (▲). **Abb. 3-13b (unten)** zeigt die KWK derselben Substanz nach 30-minütiger Vorinkubation mit 10^{-5} M Cimetidin. Die KWK ließ sich fast unbeeinträchtigt durch die Anwesenheit des Antagonisten reproduzieren.

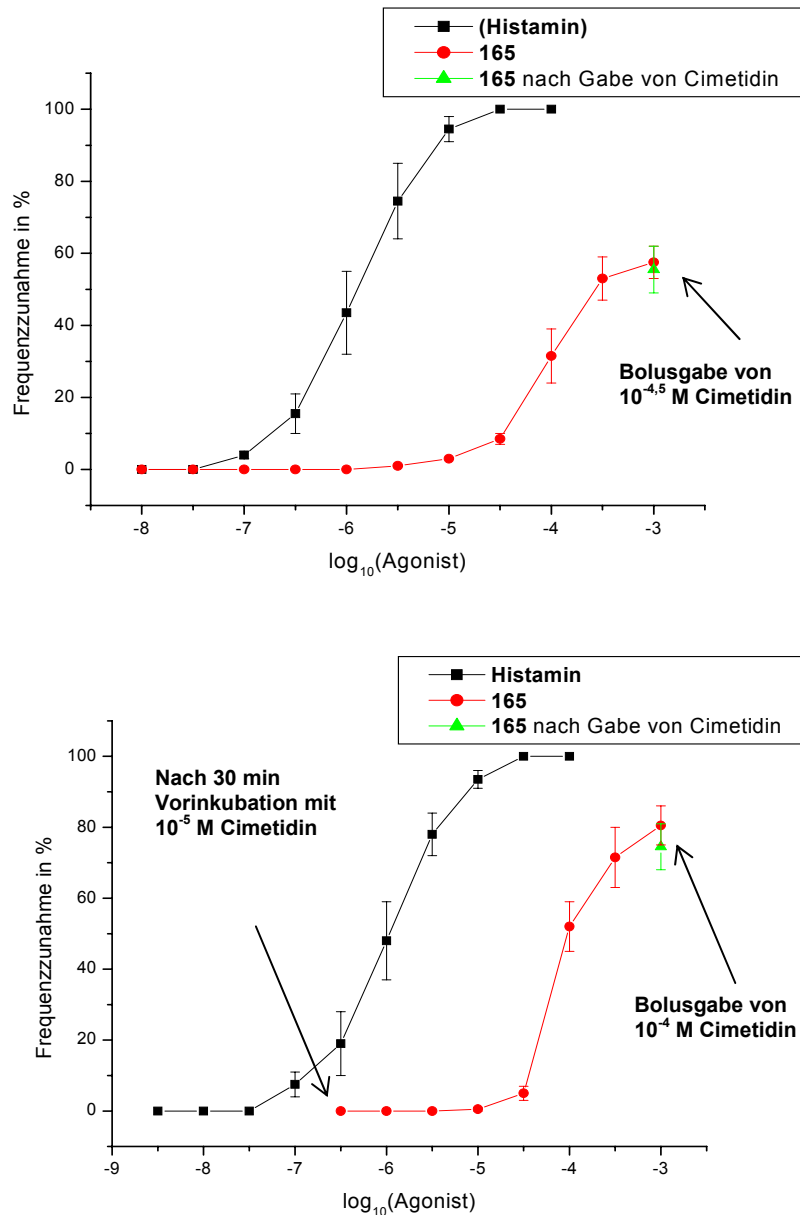


Abb. 3-14a und b: Verhalten von Verbindung **165** am Modell des spontan schlagenden Meerschweinchen-Atriums (jeweils $N = 2$).

Abb. 3-14a (oben) zeigt die KWK von **165** (●). Nachdem das Maximum der Frequenzzunahme erreicht war, wurde Cimetidin ($10^{-4,5}$ M) in einer Portion zugegeben. In Analogie zu Verbindung **SK&F 91486** führte die Zugabe praktisch zu keiner Depression der Kurve(▲). **Abb. 3-14b (unten):** vor Aufnahme der KWK von **165** (●) wurde für 30 Minuten mit 10^{-5} M Cimetidin inkubiert. Nach Erreichen des Maximums wurde zusätzlich eine Bolusgabe Cimetidin (10^{-4} M) in das Organbad gegeben. Auch hier zeigte sich keine Beeinträchtigung durch den Standardantagonisten.

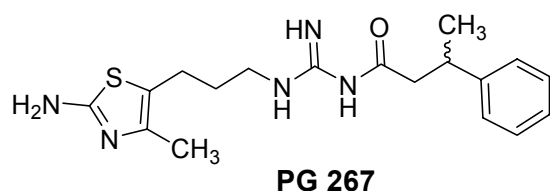
Diese Erkenntnis ist umso bedeutsamer, kristallisierte sich nun doch heraus, dass die Wirkung der klassischen Leitverbindung **SK&F 91486** für die Synthese hochpotenter Histamin- H_2 -Rezeptoragonisten offenbar überhaupt nicht H_2 -vermittelt ist, die der zahlreichen Guanidine und Acylguanidine, die aus **SK&F 91486** entwickelt wurden, aber schon. Welche

Rezeptor-Wechselwirkungen im Einzelnen für den positiv chronotropen Effekt verantwortlich gemacht werden können, konnte noch nicht geklärt werden.

3.4.3 Histamin-H₃-Aktivität am Modell des gp-Ileum

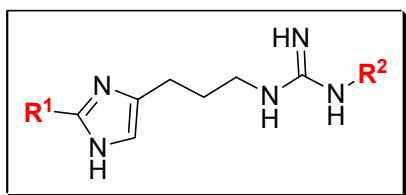
Die bisweilen ausgeprägte H₃-antagonistische Aktivität stellt ein Manko der Alkyl- und Acylguanidin-Verbindungsklasse dar.²¹⁴

Der bioisostere Ersatz der Imidazolstruktur durch einen 2-Aminothiazol-Ring (z.B. Verbindung **PG 267**) führte zu Substanzen mit verringerter H₂-Rezeptor-agonistischer Aktivität und deutlich verringertem Einfluss auf den H₃-Rezeptor.²³⁹



Mit den neuen 2-Methylimidazoly-Analogverbindungen konnten nun weitere Vertreter aus der Acylguanidin-Reihe mit reduzierter H₃-antagonistischer Aktivität gefunden werden. **Tab. 3-17** gibt die antagonistischen Aktivitäten der neu synthetisierten Acylguanidine im Vergleich zu den in 2-Stellung unsubstituierten Derivaten wider. Die Unterschiede in den pA₂-Werten reichen von 0,86 bis 1,36 log-Einheiten.

Am deutlichsten wird dieser Effekt am Beispiel der Verbindung **AK 24**, die mit einem pA₂ von 8,33 einen potenten H₃-Antagonisten darstellt. Die Analogsubstanz **167b** zeigt mit einem pA₂ von 6,97 eine um den Faktor 23 verringerte H₃-antagonistische Aktivität. Am geringsten ist der Unterschied bei den Verbindungen **PG 215** und **169b** ausgeprägt. Die recht starke H₃-Rezeptor-antagonistische Wirkung (pA₂ = 7,52) von **PG 215** konnte durch die 2-Methylierung moderat auf einen Wert von pA₂ = 6,66 gesenkt werden. Die Substanz **169b** weist somit ca. 14 % der antagonistischen Potenz der Leitverbindung auf. Bei den N⁶-3-Cyclohexylbutanoyl-substituierten Verbindungen **AK 57** und **168b** war die Diskrepanz wieder etwas größer. Verbindung **168b** zeigte am Modell des elektrisch stimulierten gp-Ileum einen um den Faktor 13 im Vergleich zu **AK 57** verringerten H₃-Antagonismus.



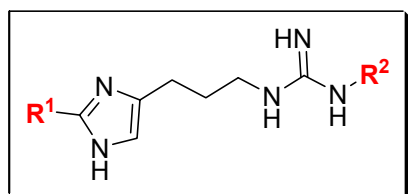
No.	R ¹	R ²	N	pA ₂	E _{max} [%] R-α-Methylhistamin
SK&F 91486	-H	-H	-	n. b.	n. b.
165	-CH ₃	-H	6	6,44	100
AK 24	-H		4	8,33	75
167b	-CH ₃		4	6,97	124
AK 57	-H		4	7,64	72
168b	-CH ₃		4	6,56	99
PG 215	-H		4	7,52	88
169b	-CH ₃		6	6,66	96

Tab. 3-17: Histamin-H₃-Rezeptor-Affinitäten verschiedener Acylguanidine und der Guanidine **SK&F 91486** und **165**

3.4.4 Histamin-H₄-Aktivität am Modell des humanen Histamin-H₄-Rezeptors

Vertreter aus der Gruppe der Acylguanidine waren Substanz-Kandidaten, die verhältnismäßig kurz nach der Identifizierung und Klonierung des H₄-Rezeptors als potenzielle Liganden dieses Rezeptorsubtyps identifiziert wurden.

Die neuen Verbindungen **169b**, **165** und **167b** wurden dem [³⁵S]-GTPase-Assay unterzogen, um die Aktivität am Modell des humanen Histamin-H₄-Rezeptors zu ermitteln. Während für Verbindung **169b** keinerlei agonistische oder antagonistische Wirkung festzustellen war, erwiesen sich das *N*⁶-unsubstituierte Derivat **165** und das *N*⁶-3-Phenylbutanoyl-substituierte Acylguanidin **167b** als partielle Agonisten mit hoher intrinsischer Aktivität und 32 %iger, sowie 26 %iger Aktivität rel. zu Histamin (**Tab. 3-18**). Auch wenn die Untersuchung dieser kleinen Reihe von Verbindungen selbstverständlich noch keine Rückschlüsse auf essentielle Strukturmerkmale bei dieser Verbindungsklasse zulässt, ist anzumerken, dass die Acylierung bzw. *N*⁶-Substitution des Guanidins mit voluminösen Gruppen für die Rezeptoraktivierung nicht essentiell erscheint, eventuell sogar negative Auswirkungen hat.



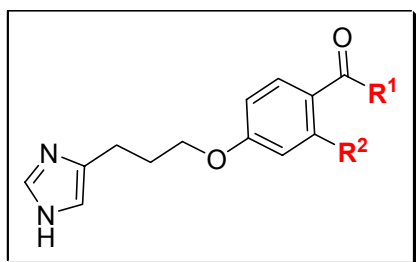
No.	R ¹	R ²	<i>N</i>	<i>E</i> _{max} ± <i>SEM</i>	pEC ₅₀	rel. Pot.
165	-CH ₃	-H	3	0,88 ± 0,04	7,21 ± 0,12	32
167b	-CH ₃		3	0,70 ± 0,04	7,11 ± 0,13	26
169b	-CH ₃		3	0	-	-

Tab. 3-18: Histamin-H₄-Rezeptoraktivität ausgesuchter Acylguanidine

3.5 Pharmakologische Untersuchung der Imidazolylpropanoxy-acetophenon-Derivate

3.5.1 Verbindungen mit Variation der Acetophenon-Struktur

Einige Verbindungen aus der prominenten Klasse von H_3 -Antagonisten, der Proxifane, zeigten überraschenderweise partiell agonistische Aktivität am gpH_1 -Rezeptor.¹¹² Die ermittelten Effekte waren mit einer rel. Pot. von bis zu 9,5 % und einer intrinsischen Aktivität von maximal 23 % eher gering (siehe **Tab. 3-19**). Dennoch schienen Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen interessant, da in diesem Falle keine charakteristischen Strukturmerkmale, bis auf den Imidazol-Nucleus, von typischen Vertretern der Histamin- H_1 -Rezeptorliganden vorlagen. Da sich die Einführung von Alkyl- bzw. Arylresten in Position 2 des Imidazolringes bei Histamin-Derivaten in den meisten Fällen in einer Selektivitätszunahme zugunsten des Histamin- H_1 -Rezeptors ausgewirkt hat, sollte dieser Ansatz auch bei ausgewählten Vertretern der Proxifane verfolgt werden.

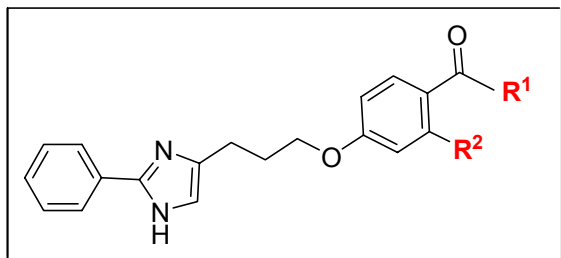


No.	R ¹	R ²	$E_{\max} \pm SEM$	pEC_{50}	rel. Pot.
FUB 372^(a)	-CH ₃	- H	34 ± 5	4,74 ± 0,03	1,1
-	-CH ₃	- CH ₃	38 ± 2	5,14 ± 0,10	2,8
-	-CH ₃	- CF ₃	23 ± 6	5,52 ± 0,10	6,5
-	-CH ₃	-OCH ₃	16 ± 4	5,68 ± 0,06	9,5
Ciproxifan	-cC ₃ H ₅	-H	9 ± 3	4,73 ± 0,10	1,1

Tab. 3-19: Schwacher partieller Histamin- H_1 -Agonismus diverser Imidazolylpropanoxyacetophenone¹¹²
^(a) Acetoproxifan

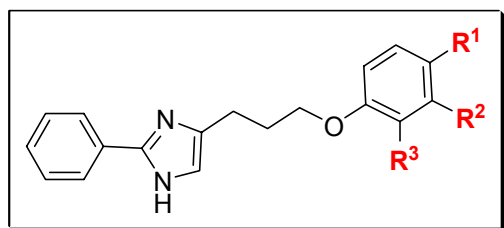
Des Weiteren sollten die Auswirkungen derartiger Strukturveränderungen auf die Histamin- H_3 -Rezeptor-antagonistische Aktivität der Verbindungen studiert werden.

Da sich das Substitutionsmuster der Acetophenon-Partialstruktur deutlich auf die Fähigkeit der Substanz auswirkt, den gH_1 -Rezeptor zu stimulieren, wurde der Acetophenon-Ring der Leitverbindung großzügigen strukturellen Modifikationen unterzogen. Leider führte keine der Veränderungen zu Verbindungen mit messbarer agonistischer Aktivität am gH_1 -Rezeptor. Zusätzlich wurde der Sauerstoff der Ether-Brücke durch einen Anilin-Stickstoff ersetzt, was jedoch wiederum zu einer unwirksamen Substanz führte. **Tabellen 3-20** und **3-21** geben die Strukturen der neu synthetisierten Verbindungen wider. Einige Verbindungen zeigten einen unspezifischen nicht-kompetitiven Antagonismus bei hohen Konzentrationen, der als pD'_2 -Wert für ausgesuchte Verbindungen ermittelt wurde.



No.	R ¹	R ²	$E_{\max} \pm SEM$	pD'_2
170c	-CH ₃	-H	0	5,0
175b	-C ₂ H ₅	-H	0	n.b.
173b	-CH ₃	-CH ₃	0	5,2
183	-CH ₃	-F	0	5,0
184	-CH ₃	-OCH ₃	0	5,4
185	-cC ₃ H ₅	-H	0	< 5
176b	-C ₆ H ₅	-H	0	n.b.

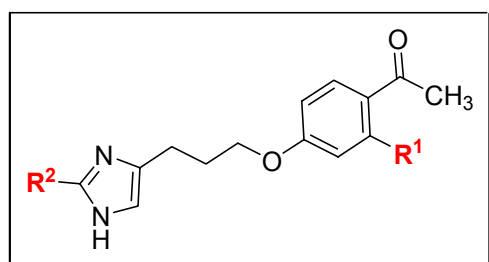
Tab. 3-20



No.	R ¹	R ²	R ³	$E_{\max} \pm SEM$	pD' ₂
171b	-H	-H	-H	0	< 5
174	-CO-CH ₃	-H	-OCH ₃	0	< 5
186	-C ₂ H ₄ -CO-CH ₃	-H	-H	0	n.b.

Tab. 3-21

Der nächste Ansatz verfolgte das Ziel, durch eine weitere Variation des Substituenten in Position 2 des Imidazolrings, die Wirksamkeit der Substanzen zu reaktivieren. Als Substituenten dienten zunächst die *meta*-Methyl- und *meta*-Methoxy-Gruppe. Es resultierten die Verbindungen **177b** und **178b**. Als sich auch diese Verbindungen am gpH₁-Rezeptor als schwache nicht-kompetitive Antagonisten erwiesen, wurde als weitere Modifikation der 3,3-Diphenylpropyl-Rest, in Anlehnung an Histaprodifen, in den Imidazolring eingeführt (Tab. 3-22).

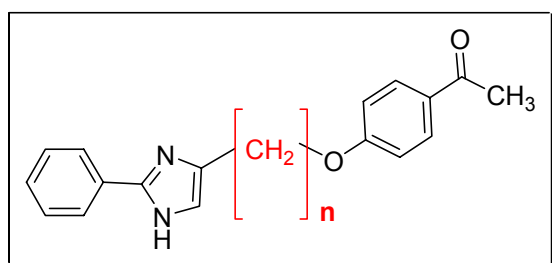


No.	R ¹	R ²	$E_{\max} \pm SEM$	pA ₂	pD' ₂
177b	-H	- <i>meta</i> -CH ₃ -Ph	0	-	6.20
178b	-H	- <i>meta</i> -CH ₃ O-Ph	0	-	n.b.
200b	-H	-3,3-Diphenylpropyl	0	7,09	
201b	-CH ₃	-3,3-Diphenylpropyl	0	7,20	

Tab. 3-22

3.5.2 Variation der Spacerlänge zwischen Imidazol und Acetophenonpartialstruktur

Die vorliegenden Ergebnisse führten zu der Annahme, dass die Histamin-H₁-Rezeptoraktivierung durch die Proxifane auf völlig andere Weise als bei den bekannten Histamin-Abkömmlingen vonstatten gehen muss. Ein weiterer Einfluss wurde in der Spacerlänge zwischen dem Imidazol und der Acetophenon-Partialstruktur vermutet, und folglich wurden Analogverbindungen mit unterschiedlichen Kettenlängen hergestellt. Die Substanzen zeigten keinen Agonismus, dafür aber schwach nicht-kompetitiv-antagonistische Eigenschaften am gpH₁-Rezeptor mit einem Maximum bei C-6 und C-9-Spacern (**Tab. 3-23**).



n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No.	188 ^(a)	189b ^(a)	170c ^(a)	190c ^(a)	191c ^(a)	192c ^(a)	193c ^(a)	194c ^(a)	195c ^(a)	196c ^(a)
pD' ₂	< 4,7	< 4,7	5,0	5,0	5,2	5,8	4,8	5,4	6,2	5,3

Tab. 3-23 ^(a) N= 2-4

3.5.3 Einführung einer Methylgruppe in Position 2 des Imidazol-Nucleus

Die Untersuchungen zur Strukturmodifikation der Proxyfan-Analogen erbrachte das Ergebnis, dass trotz der großen strukturellen Heterogenität der verschiedenen Verbindungsgruppen von Histamin-H₃-Antagonisten eine Substitution in Position 2 des Imidazol-Ringes, bis auf eine Methyl-Gruppe, nicht toleriert wird. Die zunächst durchgeführte Substitution des Wasserstoffs durch eine Phenyl-Gruppe führte zu einem drastischen Aktivitäts- und Affinitätsverlust am gpH₁- und gpH₃-Rezeptor. Folglich wurde der Substituent im Rahmen dieses Projektes sukzessive verkleinert, aber auch die Einführung einer Isopropyl- oder Ethyl-Gruppe (z.B. Verbindungen **GEG 2b** und **GEG 2c**) führte zu Verbindungen mit fehlendem H₁-agonistischen Effekt. Am gpHistamin-H₃-Rezeptor zeigten die Verbindungen im nutzbaren Konzentrationsbereich keine Rechtsverschiebung und bisweilen eine so geringe Depression der (*R*)- α -Methylhistamin-induzierten KWK, dass keine pD'₂-Werte ermittelt werden konnten.²¹⁷

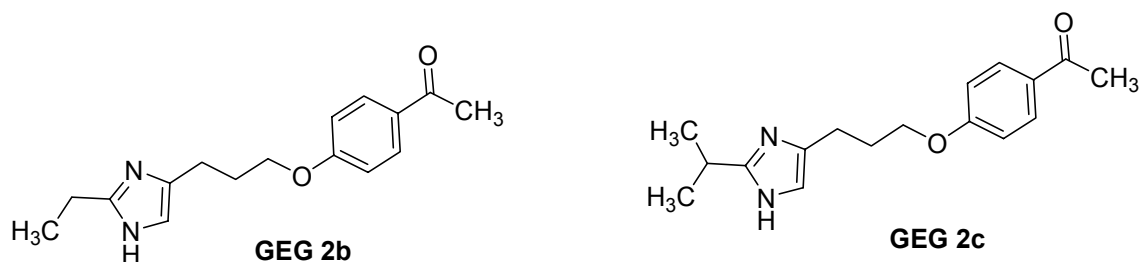
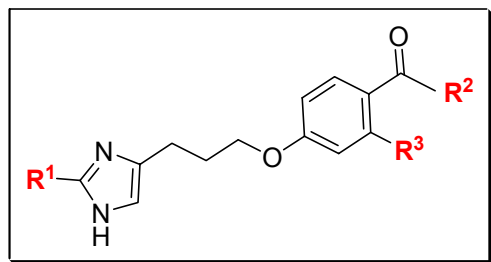


Abb. 3-15: FUB 372-Analoga mit Ethyl- bzw. 2-Propyl-Substitution in Position 2 des Imidazols

Allein die Methylierung in Position 2 des Imidazols führt zu gpH₃-Rezeptorliganden mit unterschiedlich stark ausgeprägtem, reduziertem antagonistischem Effekt im Vergleich zu den unsubstituierten Verbindungen (**Tab. 2-24**). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass in der Bindungstasche des Rezeptors, in der die Imidazol-Partialstruktur eingelagert wird, wenig Platz für raumerfüllende Substituenten vorhanden zu sein scheint. Eine H₁-agonistische Aktivität war, wie bei allen anderen am Imidazol-Ring substituierten Proxifan-Analogen, nicht mehr feststellbar.



No.	R ¹	R ²	R ³	N	pA ₂	<i>E</i> _{max} [%] <i>R</i> -α-Methylhistamin
FUB 372 ^(a)	-H	-CH ₃	-H	6	7,87	-
FUB 359 ^(b)	-H	-C ₃ H ₅	-H	26	8,38	-
204b	-CH ₃	-CH ₃	-H	5	6,58	108
205	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	5	7,41	104
206	-CH ₃	-CH ₃	-F	4	6,98	102
207b	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-H	2	6,60	102
208b	-CH ₃	-C ₃ H ₅	-H	4	5,36	120

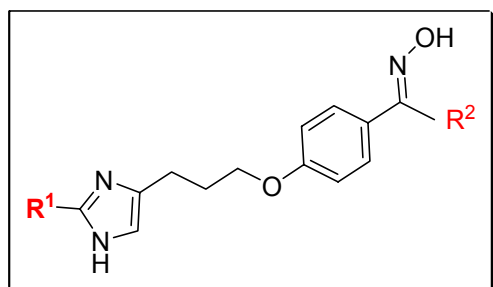
Tab. 3-24: Aktivitäten der 2-methylierten Proxifan-Analoga am gpH₃-Ileum-Modell im Vergleich mit zwei H₃-Standardantagonisten aus der Proxifan-Serie
^(a) Acetoproxifan; ^(b) Ciproxifan

Bei den Proxifanen handelt es sich um eine Verbindungsklasse, die äußerst potente Histamin-H₃-Antagonisten hervorgebracht hat. Substanzen wie Acetoproxifan oder Ciproxifan weisen mit pA₂-Werten von 7,87 bis 8,38 hohe H₃-antagonistische Potenz auf. Die Substitution des Wasserstoff-Atoms in Position 2 des Imidazol-Rings verringert deutlich die antagonistische Potenz der Verbindungen. Am eklatantesten ist dieser Effekt bei dem Ciproxifan-Analogon **208b** aufgetreten. Hier führt die Methylierung zu einem Affinitätsverlust um drei Zehnerpotenzen. Bei Verbindung **204b**, die formal dem methylierten **FUB 372** (Acetoproxifan) entspricht, ist der Wirkverlust moderater ausgeprägt und generiert einen um den Faktor 20 schwächeren H₃-Antagonisten.

Eine Substitution in *ortho*-Position zur Acetyl-Gruppe der Acetophenon-Partialstruktur führte zu einer geringfügigen Reaktivierung des H₃-antagonistischen Effekts, so dass man recht aktive H₃-Antagonisten erhielt, die jedoch nicht an die Potenz der unsubstituierten Wirkstoffe heranreichten. Die in *ortho*-Position fluorierte Verbindung **206** erreichte immerhin einen pA₂-Wert von ca. 7 und die *ortho*-methylierte Substanz **205** verfehlte nur knapp die Aktivität der Leitverbindung **FUB 372**.

3.5.4 Oxim-Derivate

Wird bei Acetoproxifan die Carbonyl-Funktion der Acetylgruppe durch eine Oxim-Funktionalität ersetzt, so erhält man einen der potentesten bekannten Histamin-H₃-Antagonisten, das Imoproxifan.



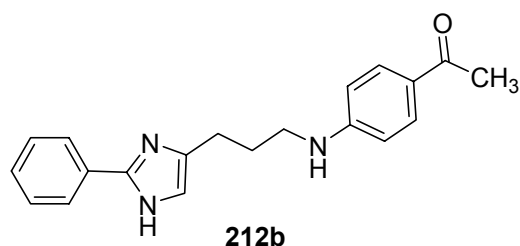
No.	R ¹	R ²	N	pA ₂	E _{max} [%] R-α-Methylhistamin
Imoproxifan	-H	-CH ₃	-	8,6	-
209	-CH ₃	-CH ₃	5	6,86	90
210	-Ph	-CH ₃	2	< 5,7	102
203	-Ph	-C ₂ H ₅	2	< 5,7	99

Tab. 3-25: gpH₃-Antagonismus der Oxim-Derivate

Imoproxifan weist sowohl am Modell des elektrisch stimulierten Meerschweinchen-Ileums ($pA_2 = 8,6$), als auch am Ratten-Synaptosomen-Modell ($K_i = 0,26 \text{ nM}$) hohe H_3 -Rezeptor-Affinität auf. Auch diese Verbindung wurde diversen Modifikationen unterzogen (siehe **Tab. 3-25**), die jedoch, wie bei den Wirkstoffen zuvor, zu dramatischen Wirkungsabschwächungen führten. Die 2-Methylierung generierte eine Verbindung (**209**), deren Affinität am H_3 -Rezeptor im Vergleich zur unsubstituierten Substanz um den Faktor 50 erniedrigt war. Bei den 2-Phenyl-substituierten Verbindungen war bei den maximal einsetzbaren Konzentrationen kein antagonistischer Effekt ermittelbar.

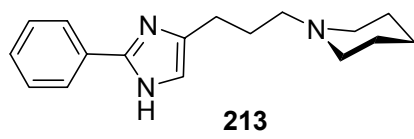
3.5.5 Diverse Strukturanaloga

Die enttäuschenden Ergebnisse der organopharmakologischen Testungen führten zu der Annahme, dass der Ersatz der Ether-Funktion als Verbindungsglied zwischen Alkylkette und Acetophenon-Struktur durch ein basisches Amin Vorteile bezüglich einer Rezeptor-aktivierung bringen könnte. Doch auch diese Theorie bestätigte sich in den folgenden Untersuchungen nicht.

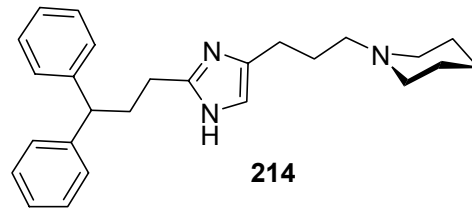


gpH₁-Rezeptor: $pA_2 = < 5$, $E_{\max} = 0 \%$

Zum Erhalt der H_3 -Rezeptor-antagonistischen Wirksamkeit wurde auch Vorschlägen zum gänzlichen Ersatz des Acetophenon-Ringes durch eine Pyrrolidin- oder Piperidin-Gruppe nachgegangen. Die große strukturelle Heterogenität der H_3 -Rezeptorantagonisten ist seit langem evident. Häufig finden sich Piperidin- oder Pyrrolidin-Partialstrukturen, die zu Verbindungen mit hoher H_3 -antagonistischer Aktivität führen. Im Folgenden wurde das 1-(3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)propyl)piperidin **213** und das 1-(3-(2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl)propyl)piperidin **214** synthetisiert und untersucht. Auch bei diesen Verbindungen war kein ausgeprägt H_3 -antagonistischer Effekt darstellbar ($pA_2 < 6$), zumal bei Substanz **214** durch einen vermutlich cholinergen, über M_3 -Rezeptoren vermittelten, Effekt die Auswertung erschwert wurde. Beide Verbindungen zeigten jedoch moderate antagonistische Wirksamkeit am gpH₁-Rezeptor.



gpH₁-Rezeptor: pA₂ = 5,71



gpH₁-Rezeptor: pA₂ = 6,37

4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten in Fortführung zweier vorangegangener Arbeiten von *Kramer*¹¹⁰ und *Menghin*¹⁰⁰ neue Histaprodifen-Derivate und Phenylhistamine hergestellt und auf ihre Wirkung an Histamin-Rezeptoren, vornehmlich dem Histamin-H₁-Rezeptor, getestet werden. Zusätzlich wurde auf aktuelle Erkenntnisse reagiert und Substanzen aus der Acylguanidin-Reihe und der Gruppe der Imidazolylpropanoxyacetophenone dargestellt, um deren pharmakologisches Rezeptorprofil zu ermitteln.

Es wurde zunächst ein alternativer Syntheseweg zur Darstellung von Histaprodifen und *N*^α-substituierten Histaprodifen entwickelt, um die komplexe und verlustreiche klassische Synthesever variante in flüssigem Ammoniak zu umgehen. Es wurde ein retrosynthetischer Ansatz gewählt, der, ausgehend von Imidazol, durch zweifache Lithiierung und Umsetzung mit 3,3-Diphenylpropyljodid und Oxiran zum Syntheseintermediat **8** führte, das sich als geeignetes Zwischenprodukt zur Darstellung von Histaprodifen sowie *N*^α-substituierter Histaprodifene bewährte. Danach wurden verschiedene heterozyklische Kopplungsgruppen mit variabler Kettenlänge synthetisiert, wobei das Hauptaugenmerk auf kleine Heterozyklen vom Thiazol- und Triazol-Typ und voluminösere Heterozyklen vom Benzimidazol-, Benzothiazol-, Benzotriazol- und 2-Phenylimidazol-Typ gelegt wurde.

Fast alle neu dargestellten Histaprodifen-Derivate mit *N*^α-Substitution zeigten moderate bis hohe Aktivität am Histamin-H₁-Rezeptor. Ausnahmen bildeten, wie erwartet, einige methylen-überbrückte *N*^α-substituierte Histaprodifene. Die Benzimidazolylmethyl- und Benzothiazolylmethyl-Derivate entpuppten sich überraschend als (schwache) partielle Agonisten mit intrinsischen Aktivitäten von bis zu 23 %. In Analogie zu den Arbeiten von *Kramer*¹¹⁰ und *Menghin*¹⁰⁰ kristallisierten sich wiederum die Verbindungen mit C-2 und C-4 Kette als am wirkstärksten heraus. Besonders eindrucksvoll sind die hohen Aktivitäten der Histaprodifen-Derivate mit Benzimidazolylbutyl-, Indolylbutyl- sowie Benzothiazolylethyl-Substitution, die rel. Potenzen von fast 2000 % im Vergleich zu Histamin aufwiesen.

Erstaunlicherweise führte die Kombination aus Phenylhistaminen und Histaprodifen nur im Falle des unsubstituierten 2-Phenylhistamins (**BS 94**) zu einer außergewöhnlich potenten Verbindung mit einer rel. Potenz von 4260 % im Vergleich zu Histamin. Die *N*^α-Verknüpfung von Histaprodifen und den als am wirkstärksten beschriebenen *meta*-Brom- und *meta*-Trifluormethyl-substituierten 2-Phenylhistaminen generierte Verbindungen mit hohen intrinsischen Aktivitäten bei verringerter rel. Potenz von bis zu 10-facher Histaminstärke.

Sehr heterogen und einer Interpretation unzugänglich erwiesen sich die Benzotriazolylderivate, deren Verhalten am Histamin-H₁-Rezeptor in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster von fehlendem Agonismus bis zu moderatem partialagonistischem Verhalten mit intrinsischen Aktivitäten bis 55 % reichte.

Die Histaprodifene mit N^{α} -Thiazolylethyl- und Triazolylethyl-Substitution erwiesen sich erwartungsgemäß als Partialagonisten, die jedoch nicht an die hohe relative Potenz der Leitverbindung Suprahistaprodifen heranreichten.

Wie die Arbeiten in unserer Arbeitsgruppe zeigen, bleibt festzuhalten, dass als heterozyklische Kopplungsverbindungen nicht nur kleine Fünf- oder Sechsringheterozyklen in der H_1 -Rezeptorbindungstasche akzeptiert werden, sondern auch sterisch anspruchsvollere bizyklische Strukturen, wie Benzimidazolylalkyl-, Benzothiazolylalkyl- oder 2-Phenylimidazolylethyl-Substituenten.

Im Zuge dieser Arbeit wurde auch eine Vielzahl neuer 2-Phenylhistamine synthetisiert, um weitere Erkenntnisse zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen dieser wichtigen Verbindungsklasse zu gewinnen.

Wie schon bei den Histaprodifen wurden auch für die Substanzklasse der 2-Phenylhistamine bzw. N^{α} -substituierten 2-Phenylhistamine neue Synthesestrategien beschrieben, die dazu führten, dass bislang schwer zugängliche Verbindungen in wenigen Schritten darstellbar wurden.

Es konnten die ersten chiralen Histamin- H_1 -Rezeptoragonisten gefunden werden, die bei moderater Aktivität eine deutliche Stereoselektivität aufweisen. So waren durchweg die (S)-Enantiomere die Eutomere. Die α -Methyl-substituierten 2-Phenylhistamine verhielten sich bezüglich *meta*-Substitution und Aktivität in Analogie zu den bekannten und gut charakterisierten α -unsubstituierten Derivaten. Die Synthese gelang durch Umsetzung der geschützten 2-Phenylimidazole mit den enantiomerenreinen Propylenoxiden und führte zu guten Ausbeuten der 2-Hydroxypropyl-Zwischenverbindungen, die nach dem *Mitsunobu*-Protokoll in die Phthalimide und nach Hydrazinolyse in die freien Amine umgesetzt werden konnten.

Keine dieser neuen Verbindungen kommt jedoch in ihrer relativen Potenz an die klassischen Phenylhistamine heran und es handelt sich meist um partielle Agonisten. Die wirkstärksten Vertreter, die (S)-*meta*-Fluor- und (S)-*meta*-Trifluormethyl-substituierten Derivate zeigten bei nahezu vollem Agonismus eine Aktivität von ca. 40 % rel. zu Histamin. Die seitenketten-substituierten racemischen α -Ethyl- und α -Propyl-Phenylhistamine verhielten sich am H_1 -Ileum-Modell als sehr schwache partielle Agonisten, deren Effekt durch den Standard-antagonisten Mepyramin aber nicht antagonisiert werden konnte. Welche Rezeptor-interaktion für deren kontraktile Effekt am Meerschweinchen-Ileum verantwortlich ist, konnte noch nicht geklärt werden.

Die N^{α} -Substitution stellt nach dem momentanen Erkenntnisstand die effektivste Möglichkeit zur Modifikation aktiver Histamin-Rezeptorliganden dar. Die einfache Methylierung in N^{α} -

Position führte bekanntermaßen beim 2-(3-Trifluormethyl)phenylhistamin (wie auch beim Histaprodifen) zu einem deutlichen Aktivitätszuwachs. Bei fast allen weiteren neu dargestellten und untersuchten 2-Phenylhistaminen blieb dieser Zuwachs aber aus. Bis auf das *meta*-Methoxy-substituierte Derivat erhielt man sogar Verbindungen geringerer relativer Potenz. Besonders auffallend war der geringe Histamin-H₁-Rezeptoragonismus des *meta*-Fluor-substituierten Derivates, das nur noch etwa 40 % Histaminstärke aufwies und damit äquipotent zu seinem *meta*-unsubstituierten Analogon war. Die elektronischen Eigenschaften des Fluor-Substituenten scheinen in diesem Fall weniger ins Gewicht zu fallen als sein mit dem Wasserstoff vergleichbarer van-der-Waals-Radius.

Hier zeigte sich wieder die in unserer Arbeitsgruppe mehrfach beobachtete Sonderstellung der *meta*-Trifluormethyl-Substitution im Phenylhistaminmolekül.

Nach den Erkenntnissen, die aus der Histaprodifen-Forschung vorlagen, wurden Suprahistaprodifen-analoge 2-Phenylhistamine, also Phenylhistamine mit *N*^α-Imidazolyl-ethyl-Substitution, hergestellt. Bis auf die *meta*-trifluormethylierte Verbindung zeigten alle Substanzen partiell agonistische Aktivität am H₁-Rezeptor. Die relativen Potenzen bewegten sich zwischen 10 und 178 % relativ zu Histamin. Auch in dieser Substanzklasse fiel wieder der *meta*-Fluor-substituierte Vertreter auf. Die Verbindung erwies sich, wie die *meta*-unsubstituierte Substanz, als schwacher H₁-Rezeptoragonist von gerade einmal 10 % rel. Potenz im Vergleich zu Histamin bei nahezu voller intrinsischer Aktivität. Die potenteste Substanz war, bei nahezu vollem Agonismus und 1,8-facher Histaminstärke, wiederum das *meta*-Trifluormethyl-2-Phenylhistamin-Derivat.

Ähnlich verhielten sich diese Verbindungen am spontan schlagenden Meerschweinchen-Atrium. Alle bivalenten Phenylhistamine wiesen einen H₂-Rezeptor-vermittelten agonistischen Effekt auf. Der Effekt war mit 5 – 10 % relativer Potenz deutlich schwächer ausgeprägt als durch den Standardagonisten Histamin und ließ sich durch Gabe des Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten Cimetidin sofort und vollständig eliminieren.

Vermutlich basieren diese Effekte an Histamin-H₁- und H₂-Rezeptoren auf der Eigenschaft dieser Verbindungen, die Histamin-Partialstruktur als „natürlichen“ Pharmakophor bevorzugt in der Rezeptortasche einzulagern, wobei sich der voluminöse Phenylhistamin-Rest eher störend auf die Rezeptoraktivierung auswirkt.

Ergänzend zu diesen unerwarteten neuen Ergebnissen sollten nun dimere 2-Phenylhistamine hergestellt werden, um zu überprüfen, ob sich die beim Histaprodifen und Histamin als durchaus effektiv erwiesene Verdopplung der gesamten Pharmakophorstruktur ebenfalls (nicht) auf die Verbindungsklasse der Phenylhistamine übertragen lässt. Die Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe dokumentieren die Komplexität der Materie. So erhielten wir mit dem dimeren unsubstituierten 2-Phenylhistamin einen kompetitiven Histamin-H₁-

Rezeptorantagonisten, mit der Kombination aus 2-Phenylhistamin und 2-(3-Trifluormethyl)-2-Phenylhistamin einen dem Histamin mit einer relativen Potenz von 69 % nicht ganz gleichwertigen partiellen Rezeptoragonisten mit geringer intrinsischer Aktivität. Eine Interpretation dieser Ergebnisse erscheint bei der momentanen Kenntnislage über die Histamin-H₁-Rezeptor-Aktivierung und wegen der geringen Zahl von Substanzen in dieser Serie nicht möglich.

Die Tatsache, dass sich ein Histamin-H₂-Rezeptoragonist aus der relativ neuen Gruppe der Acylguanidine als moderater partieller Agonist am Modell des humanen H₁-Rezeptors erwies, führte zu der Überlegung, einige ausgewählte Derivate mit Methyl-Substitution in Position 2 des Imidazolringes herzustellen, um den Einfluss dieser Modifikation zu ermitteln.

Die neu synthetisierten Verbindungen wurden einem umfangreichen Screening unterzogen, bei dem einige interessante Erkenntnisse zutage traten. So führte die kleine Strukturmodifikation allgemein zu einem deutlichen Verlust an agonistischer Aktivität an Histamin-H₂-Rezeptoren und antagonistischer Aktivität an H₃-Rezeptoren. Unter den neu synthetisierten Verbindungen erwiesen sich zwei Verbindungen als Liganden des humanen Histamin-H₄-Rezeptors, die bei hoher intrinsischer Aktivität eine rel. Potenz bis über 30 % im Vergleich zu Histamin zeigten.

Das 2-Methyl-Analogon der Leitverbindung **AK 57** erwies sich am Modell des humanen H₁-Rezeptors als sehr schwacher Partialagonist, der jedoch Affinität zum Rezeptor zeigte. Das Ergebnis muss jedoch als vorläufig angesehen werden, da die Datenlage momentan noch uneinheitlich ist.

Das N^G-unsubstituierte 2-Methyl-Imidazolylpropylguanidin zeigte, wie seine Leitsubstanz **SK&F 91486**, einen positiv chronotropen Effekt am spontan schlagenden Meerschweinchen-Atrium. Diese von beiden Verbindungen bislang als Histamin-H₂-Rezeptor-vermittelt angesehene Wirkung muss nach unseren Ergebnissen zumindest in Frage gestellt werden. Selbst in Anwesenheit hoher Dosen des spezifischen H₂-Rezeptorantagonisten Cimetidin ließ sich die Konzentrations-Effekt-Kurve nicht verschieben und auch durch nachfolgende hochkonzentrierte Bolusgaben des gleichen Antagonisten nicht beeinflussen.

Die Bearbeitung des Imidazolylpropanoxyacetophenon-Projektes brachte leider keine neuen Erkenntnisse zur strukturellen Variationsmöglichkeit H₁-Rezeptor-agonistischer Wirkstoffe. So konnten die schwachen bis moderaten H₁-agonistischen Effekte diverser Proxyfane durch gezielte Strukturmodifikationen in Anlehnung an bekannte Histamin-H₁-Rezeptoragonisten (v.a. Substitution des Imidazol-Ringes in Position 2 mit Alkyl- und Arylgruppen) nicht gesteigert werden. Keine der dargestellten Verbindungen zeigte einen messbaren agonistischen Effekt am H₁-Ileum-Modell. Auch Variationen der Kettenlänge und andere strukturelle Abwandlungen führten zu keiner aktiven Verbindung. Die Substanzen verhielten

sich meist wie schwache nicht-kompetitive Antagonisten, so dass die Weiterführung dieses Themas zum Zwecke des Auffindens neuer partieller H_1 -Rezeptoragonisten wenig Erfolg versprechend erscheint.

Untersuchungen dieser Verbindungsklasse zum Verhalten an Histamin- H_3 -Rezeptoren waren aufschlussreicher. So kann als gesichert gelten, dass Modifikationen in Position 2 des Imidazol-Zyklus bei den Proxyfanen nicht toleriert werden. Sukzessive Verkleinerung der Substituenten führte schließlich zu den 2-Methylimidazolylpropanoxyacetophenonen und der Analogverbindung mit Oxim-Funktionalität, die noch deutliche Histamin- H_3 -antagonistische Wirksamkeit aufwiesen. Der Antagonismus war jedoch im Vergleich zu den unsubstituierten Wirkstoffen um ca. eine (in einem Fall sogar bis drei) Zehnerpotenzen erniedrigt. Trotz der großen strukturellen Vielfalt der unterschiedlichen H_3 -Antagonisten scheinen die Proxyfane an der Imidazol-Partialstruktur für eine Modifikation untauglich.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

Trockene Lösemittel wurden durch Versetzen des entsprechenden Lösemittels in p.a.-Qualität mit Molekularsieb 4 Å gewonnen oder frisch destilliert.

Alle Reaktionen mit trockenen Lösemitteln wurden unter Stickstoff oder Argon in getrockneten Kolben (acetongespült, 100 °C über mehrere Stunden) durchgeführt.

Zweiphasenextraktionen erfolgten im Scheidetrichter passender Größe.

Angaben zu Lösungen erfolgen in Massenprozent (% m/m), die zu Mischungen von Flüssigkeiten in Volumenprozent (% V/V).

Alle für die Synthese verwendeten Substanzen wurden von den Firmen Aldrich, Acros, Fluka, Merck, Lancaster / Alfa Asar, Sigma oder Maybridge bezogen.

Schmelzpunkte

Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunkt-Meßgerät Büchi Melting Point B-545 ermittelt. Es handelt sich um korrigierte Werte.

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden von der Abteilung Zentrale Analytik – Elementaranalyse der Universität Regensburg mit dem Gerät Heraeus CHN Rapid ausgeführt. Von Ölen und Schäumen wurden keine Elementaranalysen durchgeführt und die Reinheit von > 95 % NMR-spektroskopisch sichergestellt.

¹H-NMR-Spektroskopie

Die Messungen wurden mit einem Avance 300- bzw. 600-Spektrometer von Bruker, Rheinstetten, Deutschland bei Raumtemperatur aufgenommen. Als Lösemittel wurden DMSO-d₆, D₂O-d₂, CDCl₃-d₁, MeOD-d₄, CD₃CN-d₃ oder CF₃COOD-d₁, als interner Standard TMS verwendet. Eine exakte Zuordnung der Protonen wurde nur dann durchgeführt, wenn die Struktur zusätzlich mittels COSY o.ä. Methoden verifiziert wurde.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der EI- und CI-Massenspektren erfolgte mit einem Finnigan MAT SSQ 710 A, die der ESI-Massenspektren mit einem ThermoQuest Finnigan TSQ 7000 und die der hochauflösenden PI-EIMS-Spektren mit einem Finnigan MAT 95 der Fa. Finnigan, Bremen, Deutschland.

IR-Spektroskopie

Die IR-Messungen wurden an dem Gerät Bruker Tensor 27 durchgeführt. Alle Werte sind in cm^{-1} angegeben.

Dünnschichtchromatographie

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F₂₅₄-Folien der Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland verwendet. Für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel Geduran SI 120 (Merck, Darmstadt) verwendet.

Drehwerte

Die Drehwinkel der enantiomerenreinen Verbindungen wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 241 Polarimeter bestimmt.

Zur Fällung der Hydrogenoxalate wurde eine gesättigte Lösung von Oxalsäure ($(\text{COOH})_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$) in Diethylether hergestellt. Die freien Wirkstoffbasen wurden in wenig abs. EtOH aufgenommen und unter heftigem Rühren tropfenweise mit der Oxalsäure-Lsg. versetzt. Das erhaltene Salz wird, wenn nicht anders angegeben, aus abs. EtOH umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschriften:Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 1**):

Abspaltung der Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe.

Die Verbindung wird in 2 M HCl gelöst bzw. suspendiert und für 4 h refluxiert. Bei schlechtem Lösungsverhalten der Verbindung wird mit einer Mischung aus 3 M HCl und THF (1+1) gearbeitet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 2**):

Abspaltung der Triphenylmethyl-Schutzgruppe.

Die Verbindung wird in 1-2 M HCl für 2 h refluxiert. Bei schlechtem Lösungsverhalten der Verbindung wird mit einer Mischung aus 3 M HCl und THF (1+1) gearbeitet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 3**):

Einführung der *N*-Phthalimid-Schutzgruppe.

Ausgehend von Phthalimid und dem korrespondierenden Alkohol mittels *Mitsunobu*-Reaktion.

10 mmol des Alkohols, 10 mmol TPP und 10 mmol Phthalimid werden unter Argon in 30-50 ml THF abs. gelöst (je nach Lösungsverhalten der Edukte) und der Ansatz im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach vollständiger Lösung der Edukte wird nun tropfenweise 10 mmol DIAD zugegeben. Man lässt nun bei RT 18 h rühren, gibt dann 150 ml H₂O dazu und schüttelt viermal mit je 50 ml EtOAc aus. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter NaCl-Lsg gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man zieht das LM im Vakuum ab und reinigt das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, LM: EtOAc).^(a)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 4**):

Abspaltung der *N*-Phthalimid-Schutzgruppe durch Hydrazinolyse.

1,0 g – 1,5 g des Phthalimids wird in 20 ml abs. EtOH gelöst und mit 2 ml Hydrazinhydrat versetzt. Die Lösung wird für ca. 4 h zum Sieden erhitzt, bis sich kein weiterer weißer NS mehr bildet. Nach dem Abkühlen der Suspension werden vorsichtig 10 ml 4 M HCl^(b)

^(a) Wenn nicht anders angegeben

^(b) Für den Fall, dass sich weitere säurelabile Gruppen im Molekül befinden, wird auf die Zugabe der Säure verzichtet und stattdessen nach den 4h Reaktionszeit unter Zugabe weiterer 2 ml Hydrazinhydrat nochmals für 4h refluxiert.

dazugegeben und noch einmal für 2 h refluxiert. Der Ansatz wird auf RT abgekühlt und der NS mit einer Fritte (Porengröße 3) abgetrennt. Die resultierende klare Lösung wird am Rotationsverdampfer auf ca. 10 ml eingengt und evtl. weiterer anfallender NS ebenfalls abgesaugt. Die Lösung wird mit 50 ml H₂O versetzt und mit festem Na₂CO₃ auf pH 9 eingestellt. Es wird dreimal mit je 50 ml EtOAc extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und schließlich im Vakuum abgezogen.

5.2 Darstellung von *N*^α-substituierten Histaprodifenen

5.2.1 Synthese von Histaprodifen und seinen Ausgangsverbindungen

3,3-Diphenylpropan-1-ol (1)

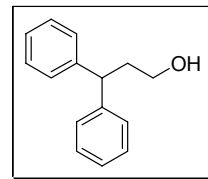
C₁₅H₁₆O

In einem trockenen Kolben werden 3 g (85 mmol) LiAlH₄ in 400 ml THF abs. unter Argonatmosphäre suspendiert und tropfenweise mit einer Suspension aus 17 g (75 mmol) 3,3-Diphenylpropionsäure in 100 ml THF versetzt. Nach vollständiger Zugabe der Carbonsäure wird der Ansatz für 5 h refluxiert und anschließend über Nacht bei RT gerührt.

Überschüssiges LiAlH₄ wird mit einem Eiswasser/MeOH –Gemisch zerstört mit HCl verd.. Auf pH 2 eingestellt und viermal mit 200 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und danach das LM am Rotationsverdampfer abgezogen.

Reinigung erfolgt chromatographisch (SiO₂, LM: CH₂Cl₂ + Ether 3 + 1).

Ausbeute: 14,8 g (70 mmol)
farbloser Feststoff
(93 % d. Th.)



M_r = 212,29

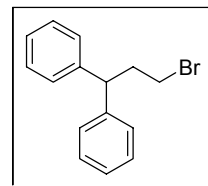
Analytische Daten entsprechen *Vinokurova et al.*²¹⁹ Zwischenzeitlich ist das Produkt bei Aldrich kommerziell erhältlich.

1-Brom-3,3-diphenylpropan (2)

C₁₅H₁₅Br

In 500 ml einer Mischung aus gleichen Teilen konz. CH₃COOH und HBr (*w* = 48 %) werden 27,5 g (0,1 mol) 3-Bromo-1,1-diphenylpropan gelöst und 12 h refluxiert. Nach Erkalten der Lösung wird mit NaOH-Lsg. (*w* = 40 %) neutralisiert und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die org. Phase wird zweimal mit H₂O und ges. Na₂SO₃-Lsg gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und danach am Rotationsverdampfer abgezogen. Der ölige Rückstand wird sc gereinigt (SiO₂, LM: PE 40/60 + CH₂Cl₂ 8 + 2).

Ausbeute: 26 g (94 mmol)
gelbliche, halbfeste Masse
(94 % d. Th.)



M_r = 275,18 Smp.: 44-46 °C

Analytische Daten entsprechen Lit..²²⁰

1-Iod-3,3-diphenylpropan (3)**C₁₅H₁₅I**

Eine Lösung aus 53,8 g PPh₃ (205 mmol) und 52 g Iod (205 mmol) in 450 ml CH₂Cl₂ wird 10 min bei RT gerührt, dann gibt man langsam (Wärmeentwicklung!) 24 g Imidazol (171 mmol) dazu und rührt nochmals für 10 min. Nun gibt man eine Lösung aus 29 g (137 mmol) **1** in 80 ml CH₂Cl₂ langsam dazu. Man lässt über Nacht bei RT rühren. Es wird mit 400 ml 10 %iger NaHSO₄-Lsg. gewaschen und die org. Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit 80 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die org. Phasen vereinigt, getrocknet und im Vak. vom LM befreit.

Der Rückstand wird sc (SiO₂, LM: EtOAc) gereinigt.

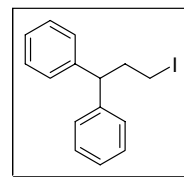
Ausbeute: 38,8 g (1,36 mmol)
farbloser Feststoff
(88 % d. Th.)

M_r = 322,19 Smp.: 54-56 °C

Elementaranalyse: Ber. C 55,92 H 4,69
Gef. C 56,16 H 4,38

EI-MS: m/z (%): 322 (6) [M⁺], 167 (100), 165 (21),

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,34 – 7,16 (m, 10H, arom.), 4,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, CH), 3,06 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂), 2,53 (m, 2H, CH₂)

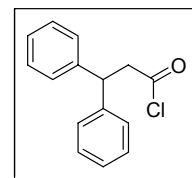
**3,3-Diphenylpropanoylchlorid (4)****C₁₅H₁₃ClO**

6,8 g (30 mmol) 3,3-Diphenylpropionsäure werden in 50 ml trockenem CH₂Cl₂ gelöst und mit 7 g (59 mmol) Thionylchlorid versetzt. Die Lösung wird für 5 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend im Vakuum von restlichem SOCl₂ und LM befreit. Das resultierende Öl wird am Ölpumpenvakuum mehrere Tage getrocknet.

Ausbeute: 6,9 g (28 mmol)
gelbliches Öl
(93 % d. Th.)

M_r = 244,72

Analyt. Daten entsprechen Lit..²²¹

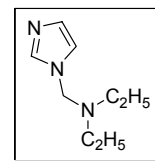


Diethyl-(imidazol-1-yl-methyl)amin (5)**C₈H₁₅N₃**

10,2 g Imidazol (0,15 mol) und 11 g Diethylamin (0,15 mol) werden in 25 ml H₂O gelöst. Nun wird der pH-Wert mit konz. HCl vorsichtig auf 5 eingestellt und langsam 14,6 g Formaldehyd (*w* = 35 %, Lsg. in H₂O) dazugegeben. Man lässt für 48 h bei RT rühren und gibt dann 30 % KOH-Lsg. bis zur stark alkalischen Reaktion dazu. Es wird dreimal mit je 100ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die org. Phase zweimal mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das LM wird abgezogen und das Produkt am Ölpumpenvakuum getrocknet.

Eine weitere Aufreinigung ist für die folgende Reaktion nicht notwendig.

Ausbeute: 23,0 g (150 mmol)
gelbliches Öl
(100 % d. Th.)

**M_r** = 153,22**EI-MS:** *m/z* (%): 154 (33) [M⁺], 86 (100), 150 (4)

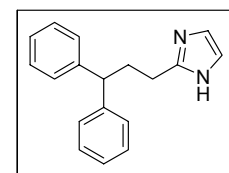
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (s, 1H, arom.), 7,06 (s, 1H, arom.), 6,95 (s, 1H, arom.), 4,81 (s, 2H, CH₂), 2,54 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H, 2 x CH₂), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H, 2 x CH₃)

2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol (6)**C₁₈H₁₈N₂**

Man löst 3,06 g (0,02 mol) **3** unter Argon in 40 ml THF und kühlt auf -40 °C ab. Es wird langsam 14,75 ml *n*-BuLi (0,0236 mol) zugegeben und 1 h bei -40 °C gerührt. Nun werden 7,73 g (0,024 mol) fein gepulvertes **3** dazugegeben und der Ansatz über 6-8 h auf RT erwärmt.

Dann wird 50 ml Et₂O zugegeben und viermal mit jeweils 50 ml 2 M HCl ausgeschüttelt. Das entstandene braune Öl an der Phasengrenze wird verworfen. Es wird nun mit festem Na₂CO₃ auf pH 8-9 eingestellt und viermal mit jeweils 100ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom LM befreit. Die Reinigung erfolgt sc (SiO₂, LM: EtOAc + CH₂Cl₂ + MeOH 80 + 20 + 5), Umkristallisation erfolgt aus CH₃CN.

Ausbeute: 1,2 g (5,3 mmol)
farbloser Feststoff
(23 % d. Th.)

**M_r** = 262,36 Smp.: 164 °C

Elementaranalyse: Ber. C 82,41 H 6,92 N 10,68
Gef. C 82,01 H 7,00 N 10,48

EI-MS: *m/z* (%): 262 (4) [M⁺], 167 (10), 165 (22), 158 (61), 82 (100),

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14,41 (s, 1H, Imi-NH), 7,26 – 7,04 (m, 10H, arom.), 6,90 (s, 2H, 2x Imi-H), 3,93 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 2,93 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 2,65 (m, 2H, CH₂)

2-(3,3-Diphenylpropyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (7)

C₂₀H₂₃N₃O₂S

2 g (7,6 mmol) **4** werden in 25 ml trockenem CHCl₃ gelöst und mit 1,1 g Dimethylsulfamoylchlorid (7,6 mmol) versetzt. Es folgt die tropfenweise Zugabe von 0,8 g NEt₃ (8 mmol). Man lässt über Nacht bei RT rühren, wäscht die org. Phase zweimal mit H₂O, trocknet über MgSO₄ und zieht das LM im Vakuum ab. Die Reinigung des Produktes erfolgt sc (SiO₂, LM: EtOAc).

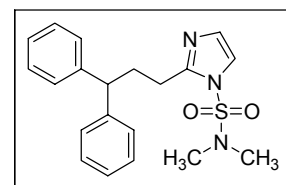
Ausbeute: 2,3 g (6,3 mmol)
farbloses Öl
(83 % d. Th.)

M_r = 369,49 Smp.: 156 °C

Elementaranalyse: Ber. C 65,01 H 6,27 N 11,37
Gef. C 64,99 H 6,52 N 11,25

EI-MS m/z (%) 369 (7) [M⁺], 265 (100), 261 (15), 189 (77), 165 (70), 158 (72)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,28 – 7,15 (m, 10H, arom.), 7,19 (d, J = 1,7 Hz, 1H, Imi-H), 6,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H, Imi-H), 4,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H, CH), 2,85 (t, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 2,68 (s, 6H, 2 x CH₃), 2,60 (m, 2H, CH₂)



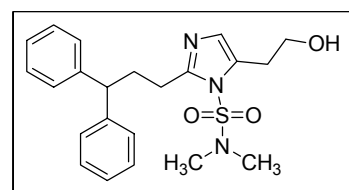
2-(3,3-Diphenylpropyl)-5-(2-hydroxyethyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (8)

C₂₂H₂₇N₃O₃S

1,50 g (4,1 mmol) **5** werden in 40 ml THF unter Argon gelöst und im Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Man gibt langsam 2,8 ml *n*-BuLi (4,5 mmol) dazu und lässt 1 h bei -40 °C rühren.

Dann werden 30-40 mmol Ethylenoxid unter Stickstoff in ein Schlenkrohr einkondensiert und in einer Portion dazugegeben. Der Ansatz wird über Nacht langsam auf RT erwärmt, mit 150 ml H₂O versetzt und dreimal mit jeweils 100 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die org. Phase wird zweimal mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das LM wird entfernt und der Rückstand sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + MeOH 0 – 5 %), Umkristallisation erfolgt aus EtOAc + PE 40-60 (10 + 1).

Ausbeute: 0,68 g (1,64 mmol)
farbloser Feststoff



	(40 % d. Th.)
M_r = 413,54	Smp.: 134-135 °C
Elementaranalyse:	Ber. C 63,90 H 6,58 N 10,16 Gef. C 63,99 H 6,66 N 10,12
CI-MS	m/z (%) 414 (100) [MH] ⁺
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃):	δ 7,28 – 7,15 (m, 10H, arom.), 6,78 (s, 1H, Imi-H), 4,07 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H, CH), 3,85 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H, CH ₂), 2,98 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H, CH ₂), 2,84 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H, CH ₂), 2,66 (s, 6H, 2 x CH ₃), 2,59 (m, 2H, CH ₂)

5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-2-(3,3-diphenylpropyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (9)

C₃₀H₃₀N₄O₄S

Man versetzt eine Lösung aus 2,07 g (5 mmol) **6**, 1,31 g (5 mmol) TPP und 0,76 g (5 mmol) Phthalimid in 25 ml THF tropfenweise bei 0 °C mit 1 g (5 mmol) DIAD. Der Ansatz wird für 18 h bei RT gerührt, auf 100 ml H₂O gegossen und dreimal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom LM befreit. Die Reinigung erfolgt sc (SiO₂, LM: EtOAc) und durch Umkristallisation aus CH₃CN.

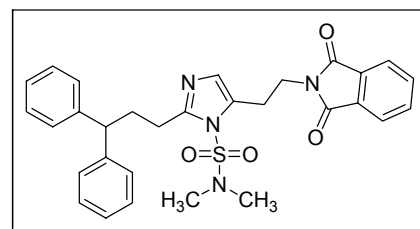
Ausbeute: 2,22 g (4,1 mmol)
farbloser Feststoff
(82 % d. Th.)

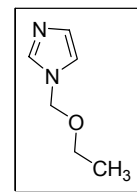
M_r = 542,66 Smp.: 142 – 143 °C

Elementaranalyse: Ber. C 66,40 H 5,57 N 10,32
Gef. C 66,29 H 5,59 N 10,41

EI-MS m/z (%): 542 (4) [M⁺], 438 (54), 434 (22), 362 (26), 330 (100), 255 (99)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,83 (s, 4H, arom.), 7,31 – 7,14 (m, 10H, arom.), 6,68 (s, 1H, Imi-H), 4,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, CH), 3,85 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 3,04 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (s, 6H, 2x CH₃), 2,50 (m, 2H, CH₂)



1-Ethoxymethyl-1*H*-imidazol (10)**C₆H₁₀N₂O (126,16)**Darstellung analog *Breslow et al.*²²²Analytische Daten entsprechen *Tang et al.*²²³**2-(3,3-Diphenylpropyl)-1-ethoxymethyl-1*H*-imidazol (11)****C₂₁H₂₄N₂O**

2,52 g (0,02 mol) **10** werden unter Stickstoff in 40 ml THF gelöst und auf -40 °C abgekühlt. Es folgt die Zugabe von 12,5 ml *n*-BuLi. Man lässt für 45 min rühren und gibt dann zügig 7,73 g (0,024 mol) **2**, gelöst in THF, dazu. Der Ansatz rührt für weitere 4 h bei -40 °C und danach noch 2 h bei 0 °C. Anschließend gießt man die Lsg. in 300 ml NaHCO₃-Lsg. und extrahiert viermal mit jeweils 50 ml Et₂O. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, vom LM befreit und sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + CH₂Cl₂ + MeOH, 6 + 3 + 0,5). Das Produkt zeigt keine Löschung im UV-Licht und kann nur in der Iod-Kammer visualisiert werden.

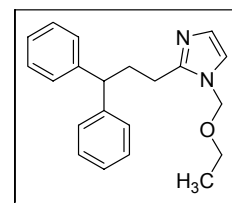
Ausbeute: 3,52 g (11,0 mmol)

farbloses Öl

(55 % d. Th.)

M_r = 320,43**EI-MS:** m/z (%): 321 (100) [M⁺]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,14 (m, 10H, arom.), 6,96 (s, 1H, Imi-H), 6,88 (s, 1H, Imi-H), 5,02 (s, 2H, CH₂), 4,06-4,00 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, CH), 3,38-3,30 (m, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 2,72-2,68 (m, 2H, CH₂), 2,60-2,52 (m, 2H, CH₂), 1,12-1,08 (t, *J* = 7,1, 3H, CH₃)

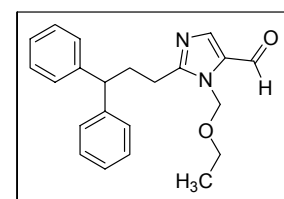
**2-(3,3-Diphenylpropyl)-3-ethoxymethyl-3*H*-imidazol-4-carbaldehyd (12)****C₂₂H₂₄N₂O₂**

900 mg (2,8 mmol) **11** werden unter Argon-Atmosphäre in 20 ml THF gelöst und auf -50 °C abgekühlt. Es folgt die Zugabe von 2,2 ml (3,5 mmol) *n*-BuLi. Man lässt 1 h bei -40 °C rühren und gibt dann 5 ml trockenen DMF in einer Portion dazu. Nach 1 h wird die Kühlung entfernt und man rührt noch weitere 30 min, bis der Ansatz ca. 10 °C erreicht hat. Es werden 50 ml H₂O zugegeben und dreimal mit jeweils 20 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die org. Phase wird mit NaCl-Lsg gewaschen und das LM abrotiert. Der Rückstand wird sc gereinigt (SiO₂, LM: CH₂Cl₂ + EE 8 + 2).

Ausbeute: 0,79 g (2,3 mmol)

farbloses Öl

(81 % d. Th.)

M_r = 348,44

EI-MS: m/z (%): 349 (100) [M^{+}]

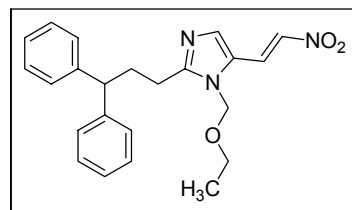
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9,65 (s, 1H, CHO), 7,71 (s, 1H, Imi-H), 7,29-7,25 (m, 10H, arom.), 5,56 (s, 2H, CH_2), 4,05-4,02 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, CH), 3,45-3,43 (m, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), 2,78-2,74 (m, 2H, CH_2), 2,61-2,57 (m, 2H, CH_2), 1,09-1,07 (t, $J = 7,1$, 3H, CH_3)

2-(3,3-Diphenylpropyl)-1-ethoxymethyl-5-(2-nitro-vinyl)-1H-imidazol (13a)

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$

0,5 g (1,43 mmol) **12** werden in 3 ml Nitromethan gelöst und mit 0,5 g trockenem Ammoniumacetat versetzt. Der Ansatz wird unter Rühren für 3 h zum Sieden erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist (DC-Kontrolle). Man lässt abkühlen und gießt die Lsg. in 30 ml H_2O . Es wird viermal mit je 10 ml EtOAc ausgeschüttelt, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das LM im Vakuum entfernt. Das resultierende rote Öl wird sc gereinigt (SiO_2 , LM: EtOAc + PE 40-60 1 + 1).

Ausbeute: 0,3 g (0,77 mmol)
zähes, rotes Öl
(54 % d. Th.)



$M_r = 391,46$

EI-MS: m/z (%): 391 (21) [M^{+}], 287 (91), 241 (10), 211 (100), 197 (28)

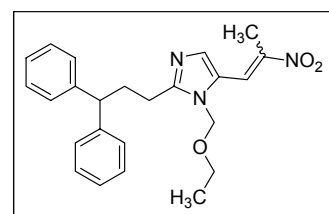
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39-7,08 (m, 10H, arom.), 5,25 (s, 2H, CH_2), 4,04 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,30-3,39 (m, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), 2,81-2,76 (m, 2H, CH_2), 2,58-2,50 (m, 2H, CH_2), 1,11-1,06 (t, $J = 7,1$, 3H, CH_3)

2-(3,3-Diphenylpropyl)-1-ethoxymethyl-5-(2-nitro-propenyl)-1H-imidazol (14a)

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$

Darstellung analog **13a** mit 3ml Nitroethan.

Ausbeute: 0,2 g (0,5 mmol)
zähes, rotes Öl
(35 % d. Th.)



$M_r = 405,49$

EI-MS: m/z (%): 405 (27) [M^{+}], 301 (100), 225 (82), 211 (41), 179 (40), 135 (67)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ 8,02 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32-7,03 (m, 11H, arom.), 5,18 (s, 2H, CH_2), 4,04 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,36-3,30 (m, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2),

2,78-2,73 (m, 2H, CH₂), 2,55-2,48 (m, 2H, CH₂), 1,09-1,02 (t, $J = 7,1$, 3H, CH₃)

2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethylamin (15)

C₂₀H₂₃N₃

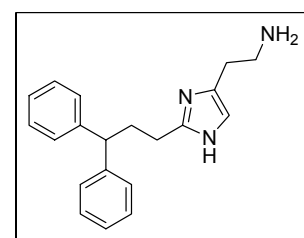
Methode 1:

10 mmol **9** werden in 30 ml abs. EtOH gelöst und nach Zugabe von ca 2,5 ml Hydraziniumhydrat für 4-5 h refluxiert. Es folgt die vorsichtige Zugabe von 20 ml 4 M HCl. Die Lösung wird für weitere 3 h refluxiert, dann auf RT abgekühlt und das entstandene weiße Präzipitat abfiltriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer auf ca. 20 ml eingengt und nochmals filtriert. Die Lösung wird mit 40 % NaOH-Lsg. auf pH 13-14 eingestellt und viermal mit 20 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die org. Phase wird mit gesättigter NaCl-Lsg gewaschen und das LM im Vakuum abgezogen. Das Produkt ist für weitere Umsetzungen ausreichend sauber.

Methode 2:

0,5 mmol **13a** werden in 5 ml abs. THF gelöst und langsam in eine Suspension aus 0,5 g LiAlH₄ in 15 ml abs THF getropft. Man erhitzt die Suspension für 6 h zum Sieden und lässt dann über Nacht bei RT rühren. Man zerstört überschüssiges Alanat mit Eiswasser und engt die Lösung am Rotationsverdampfer bis fast zur Trockene ein. Man gibt 15 ml 6 M HCl dazu und refluxiert für ca. 4-6 h (DC-Kontrolle). Nach dem Abkühlen wird mit 40 % NaOH-Lsg. auf pH 13-14 eingestellt und viermal mit je 10 ml EtOAc extrahiert. Weiteres Vorgehen: siehe Methode 1.

Ausbeute: 2,34 g (5,3 mmol, Methode 1)
farbloses Öl
(96 % d. Th.)
0,022 g (0,055 mmol, Methode 2)
(11% d. Th.)



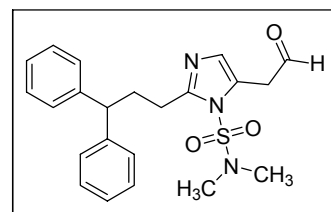
M_r = 305,42

Anal. Daten entsprechen Lit..⁶⁵

2-(3,3-Diphenylpropyl)-5-(2-oxo-ethyl)-imidazol-1-sulfonäuredimethylamid (16)**C₂₂H₂₅N₃O₃S**

Eine Lösung aus 0,768 ml Oxalylchlorid (9 mmol) in 15 ml doppelt destilliertem CDCl₃ wird unter Argon auf -60 °C abgekühlt. Man gibt 0,852 ml trockenes DMSO (12 mmol) dazu und lässt 30 min bei -60 °C rühren. Dann wird eine Lösung aus 1,65 g (4 mmol) **8** in 10 ml CDCl₃ dazugegeben. Nach weiteren 45 min wird 2,91 ml TEA (21 mmol) zugetropft und innerhalb von 30 min auf -5 °C erwärmt. Die resultierende Lsg. wird bei maximal 20 °C auf 5 g Kieselgel rotiert und zügig sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + CH₂Cl₂ 3 + 2). Das erhaltene Produkt ist instabil und wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0,44 g (1,1 mmol)
 farblores Harz
 (27 % d. Th.)

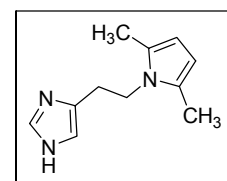
**M_r** = 411, 52**CI-MS:** m/z (%): 412 (100) MH⁺ 370 (21)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,56 (s, 1H), 7,35 – 7,14 (m, 10H, arom.), 6,89 (s, 1H, Imi-H), 4,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H, CH₂), 2,75 – 2,63 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,61 (s, 6H, 2 x CH₃)

4-(2-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)ethyl)-1H-imidazol (17)**C₁₁H₁₅N₃**

11,1g (0,1 mol) Histamin-Base^(a) wird in 100 ml abs. MeOH gelöst und mit 0,12 mol (13,7 g) 2,5-Hexandion und 7 g Molekularsieb 3 Å versetzt. Danach wird langsam 0,2 mol (20 g) NEt₃ unter Kühlung dazugegeben und der Ansatz für 12 h bei RT gerührt. Man filtriert den Molekularsieb ab und entfernt das LM i. Vak. bei höchstens 45 °C. Der Rückstand wird sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc). Das Produkt ist lichtempfindlich.

Ausbeute: 17,8 g (94 mmol)
 farblores, instabiles Öl
 (94 % d. Th.)

**M_r** = 189,26**EI-MS:** m/z (%): 189 (85) [M⁺], 108 (100), 95 (28),

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,56 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,91 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂), 2,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, CH₂), 2,10 (s, 6H, 2 x CH₃)

Analytische Daten entsprechen Lit..²²⁴

^(a) Die Histamin-Base wird aus käuflichem Histamin-Dihydrochlorid mit dem stark basischen Ionenaustauscher Amberlite IRA-402 freigesetzt.

4-(2-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl)-1-trityl-1*H*-imidazol (18a)**C₃₀H₂₉N₃**

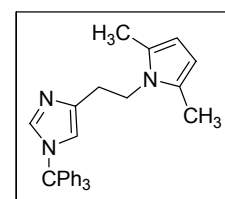
In 100 ml CH₂Cl₂ werden 37 mmol (7 g) **17** gelöst und mit 37 mmol (10,3 g) Trt-Cl versetzt. Es wird tropfenweise 5 g (49,4 mmol) NEt₃ zugegeben und über Nacht gerührt. Das Produkt ist instabil und lichtempfindlich, so dass die Reaktion unter strengem Lichtausschluss durchzuführen ist. Die org. Phase wird dreimal mit ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abgezogen. Der resultierende Feststoff wird aus wenig CH₃CN umkristallisiert. Das Produkt wird zweckmäßigerweise im Kühlschrank unter Lichtausschluss gelagert und zügig umgesetzt.

Ausbeute: 13,4 g (31 mmol)
 farbloser, instabiler Feststoff
 (84 % d. Th.)

M_r = 431,57 Smp: 93 °C

ES-MS m/z (%): 432 (MH⁺, 100)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 7,36-7,34 (m, 10H, arom.), 7,14 – 7,11 (m, 6 H, arom.), 6,41 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,98 (t, *J* = 6,98 Hz, 2H, CH₂), 2,73 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 2,06 (s, 6H, 2 x CH₃)

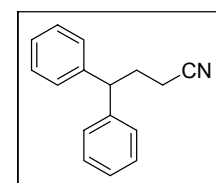
**4,4-Diphenylbutanitril (19)****C₁₆H₁₅N**

15 g (54,5 mmol) 1-Brom-3,3-Diphenylpropan werden in 100 ml Benzol gelöst. Es folgt die Zugabe von 100 ml H₂O, 7,35 g (0,15 mmol) pulverisiertes KCN und 1 g Tetrabutylammoniumbromid (TBABr) sowie einer katalytischen Menge KI. Die Emulsion wird dann unter starkem Rühren für mehrere Stunden (DC-Kontrolle) auf ca. 50-60 °C erhitzt. Nach kompletter Umsetzung wird der Ansatz in einen Scheidetrichter überführt und die org. Phase isoliert. Die wässrige Phase wird mit 50 ml Benzol ausgeschüttelt und danach verworfen. Die org. Phasen werden vereint und mehrmals mit H₂O gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄, wird das Benzol im Vakuum abgezogen und der Rückstand so aufgereinigt (SiO₂, LM: PE 40/60 + CH₂Cl₂, 1 + 1).

Ausbeute: 11,5 g (52 mmol)
 farbloser Feststoff
 (95 % d. Th.)

M_r = 221, 30

Anal. Daten entsprechen Lit..¹¹⁰



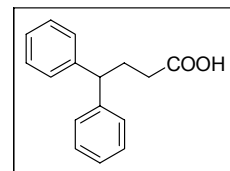
4,4-Diphenylbutansäure (20)**C₁₆H₁₆O₂**

10 g (45 mmol) 4,4-Diphenylbutanitril werden in 100 ml konz. HCl gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Nach vollständiger Verseifung (DC-Kontrolle) wird die Lösung unter Eiskühlung mit NaOH-Lsg. (*w* = 40 %) pH 2-3 eingestellt. Es wird dreimal mit 50 ml Et₂O extrahiert und der entstandene Feststoff aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 8,9 g (37 mmol)
 farbloser Feststoff
 (82 % d. Th.)

M_r = 240,30 Smp.: 106 °C

Anal. Daten entsprechen Lit..²²⁵

**7,8-Dihydro-3-(3,3-diphenylpropyl)imidazo[1,5-f]pyrimidin-5(6H)-on (99)****C₂₁H₂₁N₃O (Nebenprodukt)**

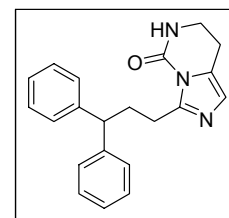
Ausbeute: 2,22 g (4,1 mmol)
 farbloser Feststoff
 (82 % d. Th.)

M_r = 331,41 Smp.: 222-223 °C

EI-MS *m/z* (%): 331 (1) [M⁺], 227 (67), 165 (18), 151 (100)

HR-MS (PI-EIMS) theor.: 331,1685, gef.: 331,1681

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,83 (s, 4H), 7,31 – 7,14 (m, 10H, arom.), 6,68 (s, 1H), 4,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 3,04 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (s, 6H, 2 x CH₃), 2,50 (m, 2H, CH₂)

***N*-(2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamid Trifluoroacetat (21)****C₇H₈F₃N₃O x CF₃COOH**

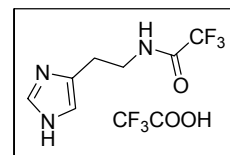
Darstellung entspricht Lit..¹¹⁹

Ausbeute: 2,22 g (4,1 mmol)
 farbloser Feststoff
 (100 % d. Th.)

M_r = 321,18 (Base: 207,15) Smp.: 104 °C

Elementaranalyse: Ber. C 33,48 H 2,44 N 13,08
 Gef. C 33,66 H 2,44 N 13,04

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14,49 (s, 2H, 2 x Imi-NH, aust.), 9,61-9,58 (t, 1H, CO-NH, aust.), 9,00 (s, 1H, arom.), 7,45 (s, 1H, arom.), 3,49-3,46 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H, CH₂), 2,90-2,85 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H, CH₂)



5.2.2 Synthese der heterozyklischen Kopplungsverbindungen

5.2.2.1 Darstellung der Benzimidazol-Substituenten

1-Trityl-1*H*-benzimidazol (**24**)

C₂₆H₂₀N₂

30 mmol Benzimidazol werden unter Stickstoff in 120 ml wasserfreiem DMF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Man versetzt portionsweise mit 1,5 g (37,5 mmol) NaH und rührt den Ansatz nach vollendeter Zugabe für 1 h. Danach tropft man langsam und unter Kühlung 31 mmol Triphenylmethylchlorid, gelöst in 80 ml DMF, dazu. Die Lösung wird über Nacht gerührt, auf 500 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 50 ml CDCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, eingeengt und aus EtOH umkristallisiert.

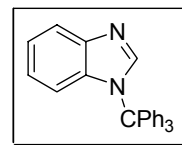
Ausbeute: 9,6 g (26,7 mmol)
farbloser Feststoff
(89 % d. Th.)

M_r = 360,45 Smp.: 142 – 143 °C

Elementaranalyse: Ber. C 86,40 H 5,59 N 7,77
Gef. C 86,54 H 5,73 N 7,72

ES-MS m/z (%): 361 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,52-7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 9H, arom.), 7,25-7,22 (m, 6H, arom.), 7,02-7,00 (t, *J* = 16 Hz, 1H), 6,72-6,68 (t, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,75-5,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H)

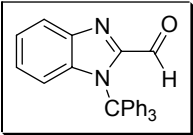


1-Trityl-1*H*-benzimidazol-2-carbaldehyd (**25**)

C₂₇H₂₀N₂O

3,6 g (10 mmol) **24** werden in 50 ml wasserfreiem THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Danach wird über einen Zeitraum von 10 min langsam 6,5 ml *n*-BuLi zugegeben und der Ansatz für weitere 60 min bei 15 °C gerührt. Man kühlt wiederum auf 0 °C ab und gibt in einer Portion 10 ml abs. DMF dazu. Der Ansatz wird auf 200 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigte org. Phase wird mehrfach mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man zieht das LM im Vakuum ab und kristallisiert den erhaltenen Feststoff aus CH₃CN um. Das Produkt ist für die weitere Umsetzung rein genug.

Ausbeute: 3,4 g (8,7 mmol)

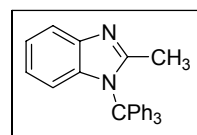
	farbloser Feststoff (87 % d. Th.)	
M_r = 388,46	Smp.: 128 °C	
Elementaranalyse:	Ber. C 83,48 H 5,19 N 7,21 Gef. C 83,21 H 5,59 N 7,18	
EI-MS	m/z (%): 388 (1) [M ⁺], 243 (100), 165 (36)	
¹H-NMR (300 MHz, DMSO):	δ 9,02 (s, 1H, CHO), 7,49-7,46 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 9H, arom.), 7,37-7,32 (m, 6H, arom.), 7,22-7,19 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,08-7,03 (t, <i>J</i> = 14,2 Hz, 1H), 6,76-6,72 (t, <i>J</i> = 14,2 Hz, 1H)	

2-Methyl-1-trityl-1*H*-benzimidazol (26b)

C₂₇H₂₂N₂

Darstellung analog **25** mit 5 g Iodmethan anstelle von DMF.

Ausbeute: 3,4 g (9 mmol)
farbloser Feststoff
(90 % d. Th.)



M_r = 374,48	Smp.: 193 °C
Elementaranalyse:	Ber. C 86,60 H 5,92 N 7,48 Gef. C 86,68 H 5,98 N 7,26
EI-MS	m/z (%): 374 (4) [M ⁺], 243 (100), 165 (38)
¹H-NMR (300 MHz, DMSO):	δ 7,52-7,49 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 9H, arom.), 7,28-7,25 (m, 6H, arom.), 7,05-7,00 (t, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,76-6,71 (t, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 5,74-5,72 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H, CH ₃)

(1-Trityl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-acetaldehyd (27)

C₂₈H₂₂N₂O

In 50 ml abs. THF werden 3 g (8 mmol) **26b** gelöst und unter Argon im Trockeneisbad auf -65 bis -78 °C abgekühlt. Man tropft dann langsam eine Mischung aus 5,6 g (9 mmol) *n*-BuLi und 8 ml TMEDA dazu. Der Ansatz wird für 1 h bei -78 °C lithiiert und danach in einer Portion mit einem Überschuss (5 ml) Ethylformiat versetzt. Man lässt den Ansatz für weitere 45 min bei -70 °C rühren, versetzt dann vorsichtig mit 30 ml 5 % Zitronensäure-Lsg. und extrahiert dreimal mit jeweils 30 ml CDCl₃. Die vereinigten org. Phasen werden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom LM befreit. Das erhaltene zähflüssige Öl wird aus einer Mischung von *n*-Hexan + EtOAc (9 + 1) zu einem farblosen Feststoff ausgerührt.

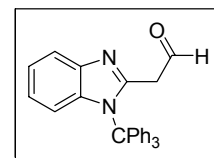
Ausbeute: 1,3 g (3,2 mmol)
 farbloser Feststoff
 (40 % d. Th.)

M_r = 402,49 Smp.: 173 °C

Elementaranalyse: Ber. C 83,56 H 5,51 N 6,98
 Gef. C 83,26 H 5,63 N 6,78

ES-MS m/z : 435 (MH⁺ + MeOH), 403 (MH⁺), 243 (CPh⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,59-7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 15H, arom.), 7,25-7,23 (s, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,14-7,09 (t, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,83-6,78 (t, *J* = 16,9 Hz, 2H), 5,84-5,82 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,50-4,48 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂)



2-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)ethanamin (29)

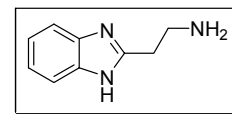
C₉H₁₁N₃

Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt gemäß **AAV 4**. Die Verbindung war für die weitere Umsetzung rein genug.

Ausbeute: 0,72 g (4,5 mmol)
 gelbliches Öl
 (45 % d. Th.)

M_r = 161,20

ES-MS m/z: 162 (MH⁺)



3-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-propan-1-ol (31)

C₁₀H₁₂N₂O

1,7 g (13 mmol) 2-Methyl-1*H*-benzimidazol und 0,42 g (13 mmol) Paraformaldehyd werden in 50 ml abs. THF unter Stickstoff suspendiert und bei RT für 10 h gerührt, bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Das LM wird entfernt und das farblose Produkt (Hemiaminal) für 24 h am Ölpumpenvakuum getrocknet.

10 mmol des getrockneten Produkts werden unter Argon in 50 ml abs. THF gelöst, im Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt und vorsichtig mit 12 ml (20 mmol, 2 eq.) *tert*-BuLi (Lösung von 1,7 M in Pentan) versetzt. Man lässt den Ansatz auf -20 °C erwärmen und rührt bei dieser Temperatur für weitere 45 min. Anschließend wird erneut auf -78 °C abgekühlt und mit 40 mmol Ethylenoxid gequenchet. Die Lösung wird für 2 h bei konstanter Temperatur gerührt und dann über Nacht auf RT erwärmt.

Der Ansatz wird auf 30 ml ges. Ammoniumchlorid-Lsg. gegossen und vorsichtig mit 100 ml 3 M HCl versetzt. Die wässrige Lsg. wird zweimal mit Et₂O ausgeschüttelt und die org. Phase

verworfen. Die saure wässrige Phase wird mit halbkonz. NaOH-Lsg auf pH 9 gestellt und dreimal mit jeweils 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit NaCl-Lsg gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom LM befreit. Das Produkt wird sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + CH₂Cl₂ + MeOH, 8 + 1 + 1).

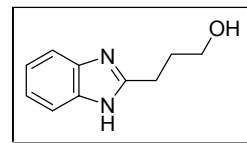
Ausbeute: 1,5 g (8,7 mmol)
farbloser Feststoff
(67 % d. Th.)

M_r = 176,22 Smp.: 168 °C

Elementaranalyse: Ber. C 68,16 H 6,86 N 15,90
Gef. C 68,39 H 6,52 N 15,81

ES-MS m/z : 177 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,42 (s, 1H, Benzimi-NH, aust.), 7,40–7,38 (m, 2H, arom.), 7,10–7,07 (m, 2H, arom.), 4,72–4,64 (s, 1H, OH), 3,42–3,38 (t, *J* = 13 Hz, 2H, CH₂), 2,83–2,77 (t, *J* = 15 Hz, 2H, CH₂), 1,52–1,44 (m, 2H, CH₂)



3-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)propanal (32)

C₁₀H₁₀N₂O

Eine Lösung aus 1,51 g (12 mmol) dest. Oxalylchlorid in 30 ml abs. CH₂Cl₂ wird unter Argon auf -60 °C abgekühlt und tropfenweise mit 1,25 g (16 mmol) DMSO versetzt. Man rührt 30 min bei -60 °C und tropft dann eine Lösung aus 1,8 g (10,2 mmol) **31** in 10 ml abs. CH₂Cl₂ zu. Man rührt für weitere 45 min bei ca -60 °C und gibt dann 2,84 g (27 mmol) NEt₃ dazu. Es wird 60 min bei -55 °C gerührt und dann langsam auf 0 °C erwärmt. Jetzt gibt man 5 g Kieselgel dazu und entfernt das LM bei 0 °C im Vakuum. Das trockene Kieselgel wird auf eine kurze Säule gegeben und das Produkt sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + CH₂Cl₂, 5 + 2). Das Produkt ist instabil.

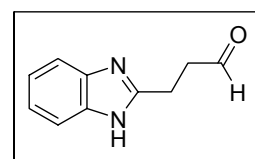
Ausbeute: 0,82 g (4,7 mmol)
farbloser, instabiler Feststoff
(46 % d. Th.)

M_r = 174,2 Smp.: 168–169 °C

Elementaranalyse: Ber. C 68,95 H 5,79 N 16,08
Gef. C 68,58 H 6,14 N 15,82

EI-MS m/z (%): 174 (22) [M⁺], 145 (100), 118 (11), 92 (12)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,26 (s, 1H, Benzimi-NH, aust.), 9,01 (s, 1H, CHO), 7,35–7,32 (m, 2H, arom.), 7,13–7,09 (m, 2H, arom.), 3,64–3,60 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H, CH₂), 2,98–2,94 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H, CH₂)



4-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-butan-1-ol (34)**C₁₁H₁₄N₂O**

8 g (74 mmol) o-Phenylendiamin werden zusammen mit 12,5 g (92 mmol) 5-Chlorpentansäure in 100 ml 5 M HCl gelöst und für 12 h zum Sieden erhitzt. Man lässt den Reaktionsansatz abkühlen, gießt in 100 ml Eiswasser und versetzt vorsichtig mit konz. NH₃ bis zur neutralen Reaktion. Das Chloralkyl-Intermediat fällt als weißer NS aus, wird über eine Fritte abgesaugt und mit H₂O nachgewaschen. Der Feststoff wird in 40 ml 2 M NaOH suspendiert und über Nacht bei 40 °C gerührt.

Danach wird der Ansatz mit festem Eis auf ca. 5 °C abgekühlt und mit verd. HCl auf pH 9 eingestellt. Man extrahiert dreimal mit jeweils 50 ml EtOAc, wäscht die vereinigten org. Phasen mit H₂O, trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das LM im Vakuum. Das erhaltene Produkt wird sc gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ + EtOAc 10 + 2).

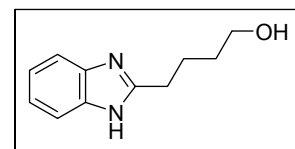
Ausbeute: 8,6 g (45 mmol)
 farbloser Feststoff
 (61 % d. Th.)

M_r = 190, 24 Smp.: 165 °C

Elementaranalyse: Ber. C 69,45 H 7,42 N 14,73
 Gef. C 69,27 H 7,42 N 14,62

ES-MS m/z (%): 190 (44) [M⁺], 159 (11), 145 (100), 132 (74)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,45 (s, 1H, Benzimi-NH, aust.), 7,45– 7,42 (m, 2H, arom.), 7,10– 7,07 (m, 2H, arom.), 4,74– 4,44 (s, 1H, OH), 3,44–3,39 (t, *J* = 13 Hz, 2H, CH₂), 2,83–2,77 (t, *J* = 15 Hz, 2H, CH₂), 1,84–1,72 (m, 2H, CH₂), 1,52–1,44 (m, 2H, CH₂)

**2-[3-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-propyl]-isoindol-1,3-dion (33)****C₁₈H₁₅N₃O₂**

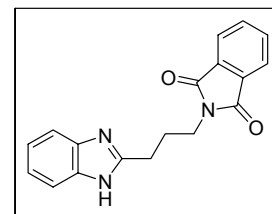
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** aus 3,52 g (20 mmol) **31**.

Ausbeute: 5,3 g (17,4 mmol)
 farbloser Feststoff
 (87 % d. Th.)

M_r = 305,33 Smp.: 185 °C

Elementaranalyse: Ber. C 70,81 H 4,95 N 13,76
 Gef. C 70,64 H 5,23 N 13,60

EI-MS m/z (%): 305 (11) [M⁺], 145 (100), 131 (32)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,85-7,81 (m, 4H, arom.), 7,44 – 7,36 (m, 2H, arom.), 7,1-7,03 (m, 2H, arom.), 3,73-3,69 (t, $J = 13,7$ Hz, 2H, CH_2), 2,88-2,83 (t, $J = 15,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,17-2,10 (m, 2H, CH_2)

2-[4-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-butyl]-isoindol-1,3-dion (35)

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** aus 3,80 g (20 mmol) **34**.

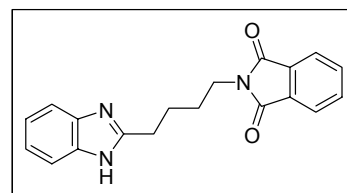
Ausbeute: 5,1 g (16 mmol)
farbloser Feststoff
(80 % d. Th.)

$M_r = 319,36$ Smp.: 196 °C

Elementaranalyse: Ber. C 71,46 H 5,37 N 13,16
Gef. C 71,34 H 5,59 N 13,12

ES-MS m/z : 190 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7,85-7,82 (m, 4H, arom.), 7,39 – 7,35 (m, 2H, arom.), 7,1-7,02 (m, 2H, arom.), 3,73-3,68 (t, $J = 15,7$ Hz, 2H, CH_2), 2,88-2,83 (t, $J = 15,1$ Hz, 2H, CH_2), 2,16-2,08 (m, 4H, CH_2)



4-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)butylamin (36)

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3$

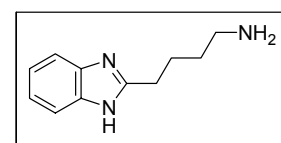
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** aus 3,2 g (10 mmol) **35**.

Das Produkt war für die weitere Umsetzung rein genug.

Ausbeute: 0,92 g (4,9 mmol)
farbloses Öl
(49 % d. Th.)

$M_r = 189,26$

ES-MS m/z : 190 (MH^+)



5.2.2.2 Darstellung der Indol-3-yl-alkylamine

3-(1*H*-Indol-3-yl)-propan-1-ol (38b)

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$

In einem trockenen Kolben werden bei 0 °C unter N_2 -Atmosphäre 2 g (53 mmol) Lithium-aluminiumhydrid in 50 ml THF abs. suspendiert. Eine Lösung von 2,84 g (15 mol) 3-(Indol-3-

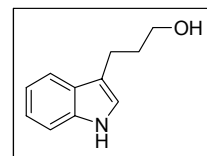
yl)-propionsäure in 50 ml absolutem THF wird langsam zugetropft und die Lösung danach für 6 h refluxiert.

Man lässt den Ansatz auf Raumtemperatur kommen, zerstört überschüssiges Alanat mit 100 ml einer Mischung aus MeOH und H₂O, filtriert vom weißen NS ab und schüttelt dreimal mit je 50 ml Et₂O aus. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter NaCl-Lsg gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das erhaltene Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc).

Ausbeute: 2,5 g (14,4 mmol)
 farbloser Feststoff
 (96 % d. Th.)

$M_r = 175,23$

Analytische Daten entsprechen Lit..²²⁶



4-(1*H*-Indol-3-yl)-butan-1-ol (39b)

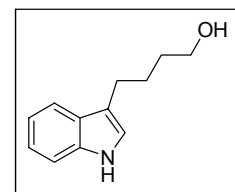
C₁₂H₁₅NO

Darstellung erfolgt analog 3-(1*H*-Indol-3-yl)-propan-1-ol, ausgehend von 3 g (15 mmol) 4-(Indol-3-yl)butansäure.

Ausbeute: 2,44 g (12,9 mmol)
 farbloser Feststoff
 (86 % d. Th.)

$M_r = 189,25$

Analytische Daten entsprechen Lit..²²⁸



2-[3-(1*H*-Indol-3-yl)-propyl]-isoindol-1,3-dion (38c)

C₁₉H₁₆N₂O₂

Darstellung ausgehend von 6,12 g (35 mmol) 4-(1*H*-Indol-3-yl)-propan-1-ol **38b** nach **AAV 3**.

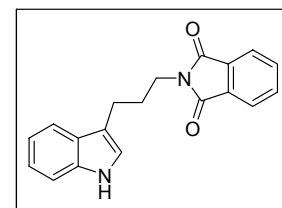
Ausbeute: 8,4 g (27,7 mmol)
 farbloser Feststoff
 (79 % d. Th.)

$M_r = 304,34$ Smp.: 134 °C

Elementaranalyse: Ber. C 74,98 H 5,30 N 9,20
 Gef. C 74,86 H 5,42 N 9,13

ES-MS m/z: 305 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,77 (s, 1H, Indol-NH, aust.), 7,88-7,80 (m, 4H, CH₂), 7,49-7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32-7,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,16-7,15 (s, 1H), 7,07-7,02 (t, J = 16 Hz, 1H), 6,97-6,92 (t, J = 15,8 Hz, 2H, CH₂),



3,67-3,63 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H, CH₂), 2,74-2,69 (d, $J = 14,9$ Hz, 2H, CH₂), 1,99-1,95 (m, 2H, CH₂)

Analytische Daten entsprechen Lit..²²⁹

2-[4-(1*H*-Indol-3-yl)-butyl]-isoindol-1,3-dion (39c)

C₂₀H₁₈N₂O₂

Darstellung ausgehend von 4,7 g (25 mmol) 4-(1*H*-Indol-3-yl)-butan-1-ol **39b** nach **AAV 3**.

Ausbeute: 6,4 g (20 mmol)
 farbloser Feststoff
 (80 % d. Th.)

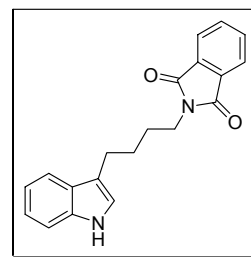
M_r = 318,37 Smp.: 125 °C

Elementaranalyse: Ber. C 77,45 H 5,70 N 8,80
 Gef. C 75,32 H 5,85 N 8,69

ES-MS m/z: 319 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,73 (s, 1H, Indol-NH, aust.), 7,86-7,80 (m, 4H, arom.), 7,48-7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32-7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08-7,07 (s, 1H), 7,08-7,00 (t, $J = 16$ Hz, 1H), 6,94-6,89 (t, $J = 15,8$ Hz, 2H, CH₂), 3,67-3,63 (d, $J = 14,2$ Hz, 2H, CH₂), 2,74-2,69 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H, CH₂), 1,66-1,63 (m, 4H, 2 x CH₂)

Analytische Daten entsprechen Lit..²³⁰



3-(1*H*-Indol-3-yl)propylamin (38d)

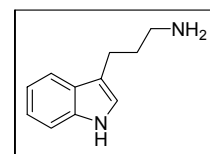
C₁₁H₁₄N₂

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** aus 3 g (10 mmol) **38c**. Das Produkt war für die weitere Umsetzung rein genug.

Ausbeute: 0,78 g (4,5 mmol)
 farbloser Feststoff
 (45 % d. Th.)

M_r = 174, 24

ES- MS m/z: 175 (MH⁺)



4-(1*H*-Indol-3-yl)butylamin (39d)

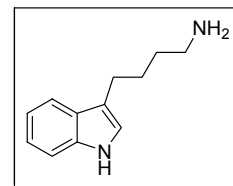
C₁₂H₁₆N₂

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** aus 3,2 g (10 mmol) **39c**. Das Produkt war für die weitere Umsetzung rein genug.

Ausbeute: 1,05 g (5,6 mmol)
 farbloser Feststoff
 (56 % d. Th.)

$M_r = 188,27$

ES- MS m/z: 189 (MH^+)



5.2.2.3 Darstellung der Benzothiazol-Substituenten

Benzothiazol-2-carbaldehyd (41)

C_8H_5NOS

10 g (74 mmol) Benzothiazol werden in 50 ml abs. Et_2O unter Argon gelöst und im Trockeneisbad auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Es folgt die langsame Zugabe von 48,75 ml (78 mmol) $n\text{-BuLi}$ (1,6 M in Hexan), wobei die Temperatur nicht über $-65\text{ }^\circ\text{C}$ steigen darf. Nach vollständiger Zugabe lässt man für weitere 45 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ rühren und gibt dann in einer Portion 20 ml gekühltes abs. DMF dazu. Man lässt den Ansatz innerhalb von 20 min auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ kommen und gießt dann auf 200 ml Eiswasser. Die org. Phase wird separiert und die wässrige Phase noch dreimal mit je 50 ml Et_2O ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom LM befreit. Der Rückstand wird sc gereinigt (SiO_2 , LM: PE 40/60 + EtOAc, 1 + 1). Das Produkt wird anschließend mehrmals in PE 40/60 ausgerührt.

Ausbeute: 10,6 g (65 mmol)
 gelber Feststoff
 (88 % d. Th.)

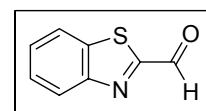
$M_r = 163,20$ Smp.: $75\text{ }^\circ\text{C}$

Elementaranalyse: Ber. C 58,88 H 3,09 N 8,58
 Gef. C 59,07 H 3,22 N 8,66

ES-MS m/z: 196 ($MH^+ + MeOH$)

$^1H\text{-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 10,13 (s, 1H, CHO), 8,30-8,27 (m, 2H, arom.), 7,71-7,68 (m, 2H, arom.)

Analytische Daten entsprechen Lit..²³¹



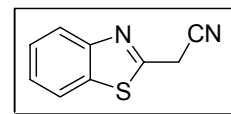
Benzothiazol-2-yl-acetonitril (42)

$C_9H_6N_2S$

1,98 g (30 mmol) Malonsäuredinitril werden in 30 ml abs. EtOH gelöst und mit 0,2 ml (ca. 30 mmol) konz. CH_3COOH versetzt. Es folgt die langsame Zugabe von 3,75 g (30 mmol) 2-

Aminothiophenol. Der Ansatz wird 10 min gerührt und dann über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Das Produkt kristallisiert in Form gelber Nadeln und wird nach dem Absaugen aus EtOH umkristallisiert. Siehe Lit..¹⁴⁴

Ausbeute: 4,4 g (25 mmol)
 farbloser Feststoff
 (83 % d. Th.)



M_r = 174,22 Smp.: 102 °C

ES-MS m/z: 175 (MH⁺)

IR (KBr) ν_{max}: 3054, 2956, 2921, 2253, 1111, 762 cm⁻¹

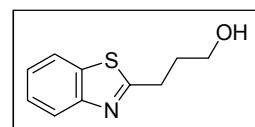
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,07-8,03 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,91-7,88 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 4,24 (s, 2H, CH₂)

3-(Benzothiazol-2-yl)-propan-1-ol (46a)

C₁₀H₁₁NOS

6 g (40 mmol) 2-Methylbenzothiazol werden in 40 ml abs. Et₂O gelöst und unter Argon im Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Daraufhin tropft man langsam und unter Temperaturkontrolle eine Mischung aus 26,25 ml (42 mmol) *n*-BuLi und 5 ml TMEDA dazu. Die Temperatur darf nicht über -65 °C steigen. Nach vollständiger Zugabe wird für weitere 60 min bei -78 °C gerührt, und danach 5 g (0,11 mol) Ethylenoxid, einkondensiert in 2 ml abs. THF, in einer Portion zugegeben. Man lässt den Ansatz innerhalb von 6 h auf RT kommen und gießt dann auf 150 ml Wasser. Die Etherphase wird separiert und die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das LM wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc). Das Produkt ist instabil und muss zügig weiter umgesetzt werden.

Ausbeute: 5,6 g (28,8 mmol)
 farbloses, instabiles Öl
 (72 % d. Th.)



M_r = 193,27

ES-MS m/z : 194 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,06-8,02 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,94-7,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H, OH), 3,54-3,48 (m, 2H, CH₂), 3,16-3,11 (m, 2H, CH₂), 1,99-1,90 (m, 2H, CH₂)

2-(3-Benzothiazol-2-yl-propyl)-isoindol-1,3-dion (47)**C₁₈H₁₄N₂O₂S**Darstellung gemäß **AAV 3** mit 2,9 g (15 mmol) **46a**.

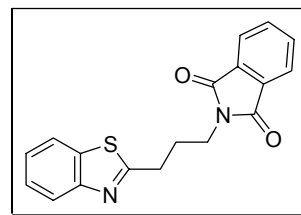
Ausbeute: 3,9 g (12 mmol)
 farbloser Feststoff
 (80 % d. Th.)

M_r = 322,38 Smp.: 136 °C

Elementaranalyse: Ber. C 67,06 H 4,38 N 8,69
 Gef. C 66,91 H 4,46 N 8,56

EI-MS m/z (%): 322 (10) [M⁺], 162 (100), 148 (27)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,03-8,0 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 5H, arom.), 7,47-7,35 (m, 2H), 3,75-3,71 (t, *J* = 14 Hz, 2H, CH₂), 2,73-2,71 (t, *J* = 14,1 Hz, 2H, CH₂), 2,20-2,15 (m, 2H, CH₂)

**2-(Benzothiazol-2-yl)ethylamin (43)****C₃₀H₃₀N₄O₄S**

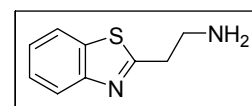
In 30 ml abs. THF werden 1,5 g (40 mmol) LiAlH₄ unter N₂ suspendiert und unter Kühlung tropfenweise mit einer Lösung aus 2 g (11,5 mmol) Benzothiazol-2-yl-acetonitril in 10 ml abs. THF versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird der Ansatz für 4-5 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT werden vorsichtig insgesamt 100 ml H₂O zugegeben und der entstandene weiße NS abgesaugt. Die Lösung wird dreimal mit je 30 ml EtOAc extrahiert. Die org. Phasen werden vereinigt, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das LM wird i.Vak. abgezogen, der Rückstand in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und mit etwas pulverisierter Aktivkohle gerührt. Die Suspension wird über Celite® und Na₂SO₄ filtriert und die resultierende klare Lsg. vom LM befreit. Die Verbindung ist für die weitere Reaktion rein genug.

Ausbeute: 1,3 g (7 mmol)
 farbloser Feststoff
 (61 % d. Th.)

M_r = 178,25 Smp.: 142 – 143 °C

CI-MS: m/z (%): 179 (MH⁺, 100)

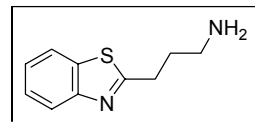
Analytische Daten entsprechen Lit..²³²



3-(Benzothiazol-2-yl)propylamin (48)**C₃₀H₃₀N₄O₄S**

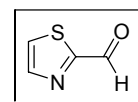
Freisetzung aus 1,6 g (5 mmol) des Phthalimids **47** gemäß **AAV 4**. Die Verbindung ist für die weitere Reaktion rein genug.

Ausbeute: 2,22 g (4,1 mmol)
 farbloser Feststoff
 (82 % d. Th.)

M_r = 192,28**5.2.2.4 Darstellung der Thiazol-Substituenten****Thiazol-2-carbaldehyd (49b)****C₄H₃NOS****M_r** = 113,14

Darstellung erfolgt analog Lit.¹⁴⁷ aus 2-Bromthiazol.

Analytische Daten entsprechen Lit..²³³

**4-(2-Nitrovinyl)-2-phenyl-thiazol (54)****C₁₁H₈N₂O₂S**

2 g (10,6 mmol) 2-Phenylthiazol-4-carbaldehyd werden in 3 ml Nitromethan suspendiert und mit 0,5 g wasserfreiem Ammoniumacetat versetzt. Der Ansatz wird für 6 h zum Sieden erhitzt und über Nacht bei RT gerührt. Man gibt 30 ml Wasser dazu und extrahiert dreimal mit CHCl₃. Die org. Phase wird zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum entfernt. Der braunrote Rückstand wird sc gereinigt (SiO₂, LM: CH₂Cl + PE, 2 + 1).

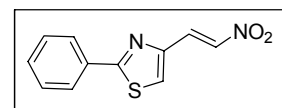
Ausbeute: 2,1 g (8,9 mmol)
 gelber Kristalle
 (84 % d. Th.)

M_r = 232,26 Smp.: 148-150 °C

Elementaranalyse: Ber. C 56,88 H 3,47 N 12,06
 Gef. C 57,06 H 3,84 N 12,11

CI-MS: m/z (%): 233 (MH⁺ 63), 219 (14), 203 (100)

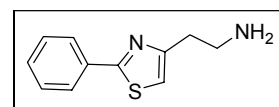
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,47 (s, 1H), 8,22-8,17 (d, J = 13,15, 1H), 8,05-8,03 (m, 3H), 7,56-7,54 (m, 3H)



2-(2-Phenylthiazol-4-yl)ethylamin (55)**C₁₁H₈N₂O₂S**

900 mg (3,9 mmol) des Nitroethens **54** werden in 10 ml abs. THF gelöst und langsam in eine Suspension aus 1 g (26 mmol) LiAlH₄ in 20 ml THF getropft. Man lässt den Ansatz für 5 h refluxieren und über Nacht bei RT rühren. Man zerstört überschüssiges Alanat mit 30 ml Eiswasser, engt am Rotationsverdampfer ein, alkalisiert zusätzlich mit Na₂CO₃-Lsg. und schüttelt dreimal mit CH₂Cl₂ aus. Die org. Phase wird zweimal mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Produkt war für die weitere Umsetzung rein genug.

Ausbeute: 0,35 g (1,7 mmol)
gelbes Öl
(43 % d. Th.)



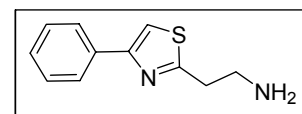
M_r = 204,29 Smp.: 170 °C (als Hydrochlorid) [170-172 °C] ²³⁴

CI-MS: m/z (%): 205 (MH⁺ 100)

2-(4-Phenylthiazol-2-yl)ethylamin (56b)**C₁₁H₈N₂O₂S**

1 g (4,6 mmol) des Acetamids werden in 20-30 ml THF (schlechtes Lösungsverhalten) suspendiert und langsam in eine gekühlte Lsg. aus 1,2 g LiAlH₄ in THF getropft. Man erhitzt über Nacht zum Sieden, kühlt den Ansatz auf RT und zerstört überschüssiges LiAlH₄ mit 50 ml Eiswasser. Man schüttelt dreimal mit je 30 ml CH₂Cl₂ aus, trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Das Produkt war für die weitere Umsetzung rein genug.

Ausbeute: 0,2 g (1 mmol)
gelb-braunes Öl
(22 % d. Th.)



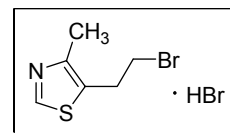
M_r = 204,29

CI-MS: m/z (%): 205 (MH⁺ 100)

5-(2-Bromomethyl)-4-methylthiazol-HBr (50b)**C₆H₈NSBr x HBr**

14,3 g (0,1 mol) 2-(4-Methylthiazol-5-yl)ethanol werden in 100 ml Bromwasserstoffsäure (w = 48 %) gelöst und über Nacht zum Sieden erhitzt. Die überschüssige Säure wird unter reduziertem Druck abdestilliert und der gelb-braune, kristalline Rückstand zweimal aus einer Mischung von 2-Propanol und Acetonitril (1+1) umkristallisiert.

Ausbeute: 27,8 g (97 mmol)
 farbloser Feststoff
 (97 % d. Th.)



$M_r = 206,1$ (Salz: 287,02) Smp.: 132 °C

Elementaranalyse: Ber. C 25,11 H 3,16 N 4,88
 Gef. C 25,26 H 3,15 N 4,93

EI-MS: m/z (%): 206 (17) [M^+], 204 (17), 112 (100)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 10,39 (s, 1H, arom.), 9,22 (s, 1H, arom.), 3,72-3,68 (t, $J = 13,3$, 2H, CH_2), 3,39-3,35 (t, $J = 13,3$, 2H, CH_2), 2,36 (s, 3H, CH_3)

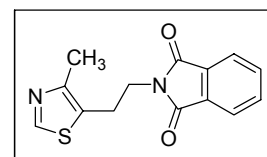
2-(2-(4-Methylthiazol-5-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dion (51a)

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Für den folgenden Reaktionsschritt wird Verbindung **50b** zuerst aus dem Hydrobromid freigesetzt. Zu diesem Zweck werden 8,6 g **50b** in 100 ml Wasser gelöst und mit Na_2CO_3 leicht alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird danach dreimal mit 40 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum entfernt. Das resultierende leicht gelbliche Öl wird am Ölpumpenvakuum getrocknet.

4,12 g (20 mmol) des freigesetzten Öls werden in 50 ml wasserfreien DMF gelöst und mit 3,7 g (20 mmol) Phthalimid-Kalium versetzt. Man erhitzt die Lösung unter starkem Rühren für 5 h auf 50-60 °C, gibt dann 150 ml Wasser dazu und schüttelt viermal mit jeweils 50 ml CH_2Cl_2 aus. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter NaCl-Lsg gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird sc gereinigt (SiO_2 , LM: EtOAc).

Ausbeute: 4,9 g (18 mmol)
 farbloser Feststoff
 (90 % d. Th.)



$M_r = 272,32$ Smp.: 147-149 °C

Elementaranalyse: Ber. C 61,75 H 4,44 N 10,29
 Gef. C 61,77 H 4,48 N 10,31

CI-MS: m/z (%): 273 (MH^+ 100)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 8,78 (s, 1H, arom.), 7,86-7,83 (m, 4H, arom.), 3,80-3,75 (t, $J = 13,7$, 2H, CH_2), 3,16-3,11 (t, $J = 13,6$, 2H, CH_2), 2,24 (s, 3H, CH_3)

2-(4-Methylthiazol-5-yl)ethanamin Hydrogenoxalat (52)**C₆H₁₀N₂S x (COOH)₂ x 0,25 H₂O**

2 g (7,3 mmol) **51a** werden in 30 ml abs. EtOH gelöst und mit 2 ml Hydrazin-Hydroxid ($w = 100\%$) versetzt. Die Lösung wird so lange zum Sieden erhitzt, bis sich kein weiterer NS mehr bildet. Daraufhin gibt man langsam 10 ml 4 M HCl dazu und refluxiert für weitere 2 h. Man lässt den Ansatz abkühlen, filtriert den NS über eine Fritte (Porengröße 3) ab und engt die Lösung am Rotationsverdampfer bis auf ca. 10 ml ein. Man ergänzt mit Wasser auf 50 ml und stellt mit NaOH-Lsg. auf pH 9 ein. Man schüttelt mehrmals mit EtOAc aus und fällen das entstandene Öl als Hydrogenoxalat-Salz.

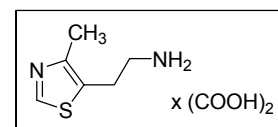
Ausbeute: 0,9 g (3,9 mmol)
 farbloser Feststoff
 (53 % d. Th.)

M_r = 142,22 (Salz: 232,26) Smp.: 155 °C

Elementaranalyse: Ber. C 40,58 H 5,32 N 11,83
 Gef. C 40,76 H 5,10 N 11,84

CI-MS: m/z (%): 143 (MH⁺ 100)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,84 (s, 1H, arom.), 3,16 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,41 (s, 3H, CH₃)

**Ethyl-2-(2-(tritylamino)thiazol-4-yl)acetat (57b)****C₂₆H₂₄N₂O₂S**

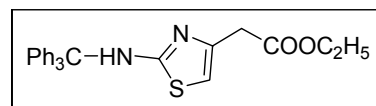
4,7 g (25 mmol) Ethyl 2-(2-aminothiazol-4-yl)acetat werden zusammen mit 25 mmol Tritylchlorid in 80 ml CH₂Cl₂ gelöst und unter Kühlung tropfenweise mit 25 mmol NEt₃ versetzt. Der Ansatz wird für 18 h gerührt, auf 200 ml Wasser gegossen und zweimal mit jeweils 75 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom LM befreit. Das Produkt wird so gereinigt (SiO₂, LM: CH₂Cl₂ + EtOAc, 8 + 2).

Ausbeute: 10,3 g (24 mmol)
 farblose, halbfeste Masse
 (97 % d. Th.)

M_r = 428,55 Smp.: 101 °C

ES-MS: m/z (%): 429 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,46 (s, 1H, NH, aust.), 7,34-7,19 (m, 15H, arom.), 6,3 (s, 1H, Thia-H), 3,98-3,95 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH₂), 3,31 (s, 2H, CH₂), 1,14-1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH₃)



2-(2-(Tritylamino)thiazol-4-yl)ethanol (57c)**C₂₄H₂₂N₂OS**

In einem Kolben werden unter Eiskühlung 1,2 g (32 mmol) LiAlH₄, suspendiert in 75 ml abs. THF, vorgelegt. Man versetzt tropfenweise und unter starkem Rühren mit einer Lösung aus 3,5 g (8,2 mmol) **57b** in 15 ml abs. THF. Der Ansatz wird für ca. 4 h zum Sieden erhitzt und nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) vorsichtig auf 100 ml Eiswasser gegossen um überschüssiges Alanat zu zerstören. Die entstandene weiße Suspension wird dreimal mit jeweils 75 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom LM befreit. Das Produkt wird aus einer Mischung von Petrolether 40-60 und EtOAc (7 + 3) umkristallisiert.

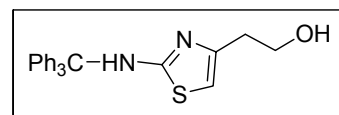
Ausbeute: 2,3 g (6 mmol)
 farbloser Feststoff
 (73 % d. Th.)

M_r = 386,51 Smp.: 140-141 °C

Elementaranalyse: Ber. C 74,58 H 5,74 N 7,25
 Gef. C 74,31 H 5,73 N 7,14

ES-MS: m/z (%): 387 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,39 (s, 1H, NH, aust.), 7,33-7,17 (m, 15H, arom.), 6,12 (s, 1H, Thia-H), 4,32-4,28 (m, 1H, OH), 3,37-3,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 2,41-2,38 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂)

**2-(2-(2-(Tritylamino)thiazol-4-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion (57d)****C₃₂H₂₅N₃O₂S**

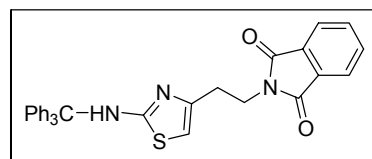
Die Einführung der Phthalimid-Schutzgruppe erfolgt gemäß **AAV 3** ausgehend von 5 mmol **57c**.

Ausbeute: 2,1 g (4,1 mmol)
 farbloses, instabiles Harz
 (82 % d. Th.)

M_r = 515,62 Smp.: 175 °C

ES-MS: m/z (%): 514 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,89-7,70 (m, 8H, arom.), 7,32-7,30 (m, 12H, arom.), 5,97 (s, 1H, Thia-H), 3,98-3,94 (t, *J* = 14,2 Hz, 2H, CH₂), 2,92-2,88 (t, *J* = 14,2 Hz, 2H, CH₂)

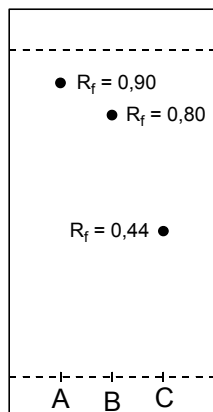


5.2.2.5 Darstellung der Benzotriazolalkylamine

2-(2-Benzotriazol-2-yl-ethyl)-isoindol-1,3-dion (61a)

 $C_{16}H_{12}N_4O_2$

In 80 ml wasserfreiem DMF werden unter Stickstoff 6 g (50 mmol) Benzotriazol gelöst und im Eisbad auf ca. 0 °C abgekühlt. Es folgt die portionsweise Zugabe von insgesamt 2,1 g (52,5 mmol) NaH ($w = 40\%$, Suspension in Paraffin). Daraufhin lässt man den Ansatz für 1 h bei RT rühren und tropft dann langsam 13 g (51 mmol) 2-(2-Bromethyl)isoindolin-1,3-dion, gelöst in 15 ml DMF, dazu. Der Ansatz wird über Nacht bei RT gerührt, in 300 ml H₂O gegossen und dreimal mit je 50 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die organische Phase wird dreimal mit H₂O und gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und danach im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird sc gereinigt (SiO₂, LM: CH₂Cl₂ + EtOAc, 8 + 2).

**Rf-Werte:**

- A) 0,90 (2-(2-Benzotriazol-2-yl-ethyl)-isoindol-1,3-dion) **60a**,
B) 0,80 (2-(2-Benzotriazol-1-yl-ethyl)-isoindol-1,3-dion) **61a**,
C) 0,44 (Benzotriazol)

Ausbeute:

6,6 g (22,5 mmol)
farbloser Feststoff
(45 % d. Th.)

 $M_r = 292,29$

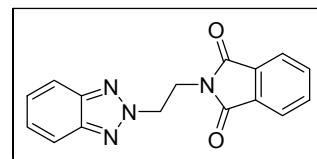
Smp.: 197 °C

Elementaranalyse:

Ber. C 65,75 H 4,14 N 19,17
Gef. C 65,46 H 4,19 N 19,26

ES-MS:m/z : 293 (MH⁺)**¹H-NMR** (300 MHz, DMSO):

δ 7,84-7,80 (m, 6H, arom.), 7,40-7,38 (m, 2H, arom.), 5,02-5,00 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂), 4,17-4,15 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂)



2-(2-Benzotriazol-1-yl-ethyl)-isoindol-1,3-dion (60a)

 $C_{16}H_{12}N_4O_2$ **Ausbeute:**

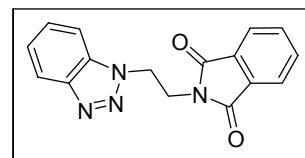
8 g (27,5 mmol)
farbloser Feststoff
(55 % d. Th.)

 $M_r = 292,29$

Smp.: 183 °C

Elementaranalyse:

Ber. C 65,75 H 4,14 N 19,17
Gef. C 65,68 H 4,11 N 19,25

ES-MS:m/z : 293 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,0-7,97 (m, 1H, arom.), 7,87-7,80 (m, 5H, arom.), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 5,03-5,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 4,07-4,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂)

2-(4-Benzotriazol-2-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (63a)

C₁₈H₁₆N₄O₂

Darstellung analog **61a**, ausgehend von 50 mmol Benzotriazol und 2-(4-Brombutyl)isoindolin-1,3-dion. **Rf-Werte** A) 0,95 (**62a**), B) 0,83 (**63a**), C) 0,44 (Benzotriazol).

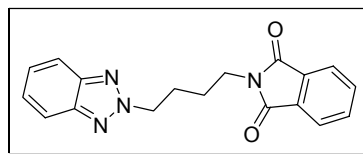
Ausbeute: 6,7 g (21 mmol)
farbloser Feststoff
(42 % d. Th.)

M_r = 320,35 Smp.: 145 °C

Elementaranalyse: Ber. C 67,49 H 5,03 N 17,49
Gef. C 67,48 H 5,10 N 17,77

ES-MS: m/z : 321 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,89-7,76 (m, 6H, arom.), 7,42-7,38 (m, 2H, arom.), 4,81-4,73 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂), 3,68-3,60 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 2,11-1,93 (m, 2H, CH₂), 1,68-1,51 (m, 2H, CH₂)



2-(4-Benzotriazol-1-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (62a)

C₁₈H₁₆N₄O₂

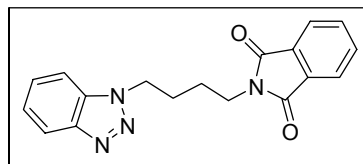
Ausbeute: 9,3 g (29 mmol)
farbloser Feststoff
(58 % d. Th.)

M_r = 320,35 Smp.: 122 °C

Elementaranalyse: Ber. C 67,49 H 5,03 N 17,49
Gef. C 67,69 H 5,25 N 17,34

ES-MS: m/z : 321 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,0-7,96 (m, 1H), 7,90-7,78 (m, 5H, arom.), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 4,72-4,68 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 3,65-3,60 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 1,98-1,80 (m, 2H, CH₂), 1,67-1,50 (m, 2H, CH₂)



Die Freisetzung der primären Amine **60b**, **61b**, **63b** und **62b** erfolgt analog **AAV 4**.

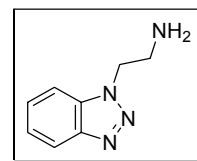
Die Verbindungen waren für die weitere Umsetzung rein genug.

2-Benzotriazol-1-yl-ethylamin (60b)

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4$

$M_r = 162,1$

ES-MS: $m/z : 163 (\text{MH}^+)$

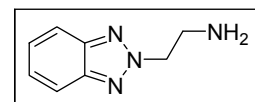


2-Benzotriazol-2-yl-ethylamin (61b)

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4$

$M_r = 162,1$

ES-MS: $m/z : 163 (\text{MH}^+)$

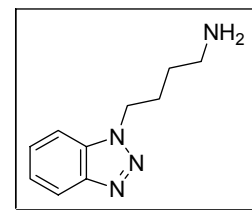


4-Benzotriazol-1-yl-butylamin (62b)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4$

$M_r = 190,12$

ES-MS: $m/z : 191 (\text{MH}^+)$

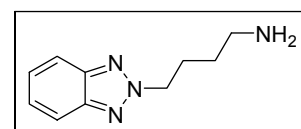


4-Benzotriazol-2-yl-butylamin (63b)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4$

$M_r = 190,12$

ES-MS: $m/z : 191 (\text{MH}^+)$



5.2.2.6 Darstellung der Triazol-Substituenten

1-Trityl-1*H*-1,2,4-triazol (**64**)

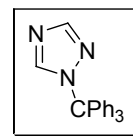
C₂₁H₁₇N₃

100 mmol (6,9 g) 1,2,4-Triazol werden in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 27,8 g Tritylchlorid, versetzt. Danach tropft man langsam 10,1 g (100 mmol) NEt₃ dazu und lässt über Nacht bei RT rühren. Der Ansatz wird dreimal mit 30 ml gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, die organische Phase isoliert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum abgezogen. Das erhaltene Produkt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 30,5 g (98 mmol)
farbloser Feststoff
(98 % d. Th.)

M_r = 311,38 Smp.: 212 °C

Anal. Daten entsprechen Lit..²³⁵



1-Trityl-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehyd (**65**)

C₂₂H₁₇N₃O

3,1 g (10 mmol) von **64** werden unter Argon in 30 ml THF gelöst und im Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Man versetzt mit 11 mmol *n*-BuLi und lässt den Ansatz für 1 h bei -78 °C rühren. Danach gibt man 7 ml DMF in einer Portion dazu und lässt für weitere 20 h rühren. Man gießt den Ansatz auf 100 ml Eiswasser und extrahiert viermal mit je 30 ml EtOAc. Das org. Lösungsmittel wird entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc).

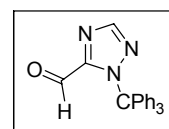
Ausbeute: 2,6 g (7,7 mmol)
farbloser Schaum
(77 % d. Th.)

M_r = 339,39 Smp.: 156 °C

ES-MS: m/z: 372 (MH⁺ + MeOH), 243 (Ph₃C⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,10 (s, 1H, CHO), 8,33 (s, 1H, Tria-H), 7,40-7,30 (m, 9H, arom.), 7,07-7,03 (m, 6H, arom.)

Anal. Daten entsprechen Lit..²³⁶



5-Methyl-1-trityl-1*H*-1,2,4-triazol (66)**C₂₂H₁₉N₃**

Darstellung entsprechend Verbindung 10 mmol **65**, mit 1,7 g (12 mmol) Iodmethan als Elektrophil.

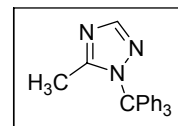
Ausbeute: 2,7 g (8,2 mmol)
farbloser Feststoff
(82 % d. Th.)

M_r = 325,41 Smp.: 209 °C

Elementaranalyse: Ber. C 81,20 H 5,89 N 12,91
Gef. C 81,10 H 5,75 N 12,82

ES-MS: m/z: 326 (MH⁺), 243 (Ph₃C⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (s, 1H, Tria-H), 7,33-7,29 (m, 9H, arom.), 7,12-7,09 (m, 6H, arom.), 1,73 (s, 3H, CH₃)

**(1-Trityl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-acetaldehyd (67)****C₂₃H₁₉N₃O**

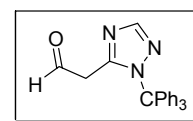
Synthese analog Verbindung **27** aus 3 mmol **66**.

Ausbeute: 0,5 g (1,4 mmol)
farbloser, zäher und instabiler Schaum
(46 % d. Th.)

M_r = 353,42 Smp.: 70-72 °C

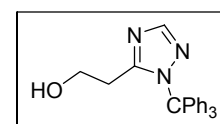
ES-MS: m/z : 386 (MH⁺ + MeOH), 243 (Ph₃C⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,10 (s, 1H, CHO), 7,45 – 7,29 (m, 9H, arom.), 7,12-6,97 (m, 6H, arom.), 6,78-6,70 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,46-4,40 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂)

**2-(2-Trityl-2*H*-1,2,4-triazol-3-yl)ethanol (68)****C₂₃H₂₁N₃O**

3,1 g (10 mmol) Trityltriazol werden in 30 ml THF gelöst und unter Argon bei -78 °C mit 11 mmol *n*-BuLi versetzt. Man lässt den Ansatz bei -78 °C rühren und gibt dann 25 mmol Ethylenoxid dazu. Der Ansatz wird über Nacht auf RT erwärmt und anschließend mit 100 ml Wasser versetzt. Man extrahiert dreimal mit jeweils 40 ml EtOAc, wäscht die org. Phase mit gesättigter NaCl-Lsg. und entfernt das LM im Vakuum. Das Produkt wird säulenchromatographisch (SiO₂, LM: EtOAc + PE 40/60 4 + 1) gereinigt.

Ausbeute: 2,4 g (6,7 mmol)
farbloser Feststoff



(67 % d. Th.)

 $M_r = 355,43$

Smp.: 147 °C

Elementaranalyse:

Ber. C 77,72 H 5,96 N 11,82

Gef. C 77,39 H 6,05 N 11,54

ES-MS:m/z : 356 (MH⁺), 243 (Ph₃C⁺)**¹H-NMR** (300 MHz, DMSO):

δ 7,91 (s, 1H, Tria-H), 7,40-7,33 (m, 9H, arom.), 7,04-7,00 (m, 6H, arom.), 4,52-4,48 (m, 1H, OH), 3,33-3,31 (m, 2H, CH₂), 2,04-2,01 (m, 2H, CH₂)

2-(2-(2-Trityl-2H-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion (69)**C₃₁H₂₄N₄O₂**

2,6 g (7,3 mmol) **68** werden in 20 ml abs. THF gelöst und mit 1,97 g (7,5 mmol) TPP und 1,1 g (7,5 mmol) Phthalimid versetzt. Man kühlt auf 0 °C und versetzt die Lösung langsam mit 1,3 g (7,5 mmol) DIAD. Nach 12-stündigem Rühren bei RT wird 100ml H₂O dazugegeben und dreimal mit 40 ml EtOAc extrahiert. Der Rückstand wird sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc).

Ausbeute:

3,1 g (6,4 mmol)

farbloser Feststoff

(87 % d. Th.)

 $M_r = 484,55$

Smp.: 256-258 °C

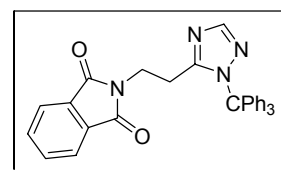
Elementaranalyse:

Ber. C 76,84 H 4,99 N 11,56

Gef. C 76,56 H 5,08 N 11,19

ES-MS:m/z : 485 (MH⁺), 243 (Ph₃C⁺)**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃):

δ 7,86-7,66 (m, 5H, arom.), 7,33-7,09 (m, 15H, arom.), 4,12-4,03 (t, *J* = 13,7 Hz, 2H, CH₂), 3,21-3,08 (t, *J* = 12,7, 2H, CH₂)

**2-(2-Trityl-2H-1,2,4-triazol-3-yl)ethanamin (70)****C₂₃H₂₂N₄**Darstellung aus 2 mmol **69** gemäß **AAV 4**.

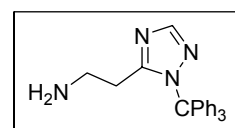
Das Produktgemisch wurde einer groben Reinigung mittels sc (SiO₂, CHCl₃ + MeOH + TEA, 9 + 1 + 0,5) unterzogen. Die erhaltene Verbindung war für die weitere Umsetzung sauber genug.

Ausbeute:

0,5 g (1,4 mmol)

farbloser Schaum

(71 % d. Th.)

 $M_r = 354,45$ **ES-MS:**m/z : 355 (MH⁺), 243 (Ph₃C⁺)

5.2.3 Darstellung der N^{α} -substituierten Histaprodifene

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 5**):

Darstellung der Histaprodifen-Endverbindungen:

Ausgehend von Histaprodifen-Base und dem korrespondierenden Aldehyd.

1 mmol^(a) Histaprodifen-Base werden in 8 ml abs. MeOH gelöst und unter Stickstoff und starkem Rühren über einen Zeitraum von 30 min mit 1 mmol des entsprechenden Aldehyds, gelöst in 5 ml MeOH, versetzt. Nach etwa 4 h gibt man 120 mg NaBH₄ in kleinen Portionen hinzu und lässt bei RT weitere 1,5 h rühren. Man versetzt mit 50 ml H₂O und extrahiert viermal mit je 25 ml EtOAc. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das LM wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand in einer Mischung aus EtOH und Et₂O aufgenommen und als Oxalatsalz gefällt. Das resultierende Salz wird mehrmals in einer Mischung aus EtOAc/EtOH ausgerührt und danach aus EtOH umkristallisiert. Sollte die Kopplungskomponente mit einer Schutzgruppe versehen sein, dann wird zusätzlich entsprechend **AAV 1** bzw. **AAV 2** entschützt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 6**):

Darstellung der Histaprodifen-Endverbindungen:

Ausgehend von 2-(3,3-Diphenyl-propyl)-5-(2-oxo-ethyl)-imidazol-1-sulfonäuredimethylamid (**9**) und dem korrespondierenden Amin.

1,1 mmol^(a) des Amins werden in 10 ml abs. MeOH gelöst und unter Stickstoff und starkem Rühren über einen Zeitraum von 30 min mit 1 mmol^(a) des Aldehyds, gelöst in 5 ml MeOH, versetzt. Nach etwa 4 h gibt man 120 mg NaBH₄ in kleinen Portionen hinzu und lässt bei RT weitere 1,5 h rühren. Man versetzt mit 50 ml H₂O und extrahiert viermal mit je 25 ml EtOAc. Es folgt die Abspaltung der Schutzgruppe entsprechend **AAV 1**.

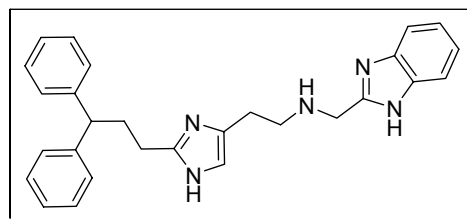
(1*H*-Benzimidazol-2-ylmethyl)-{2-[2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-amin Trihydrogenoxalat (**71**)

C₂₈H₂₉N₅ × 3 (COOH)₂

Darstellung entsprechend **AAV 5**.

Ausbeute: 0,416 g (0,59 mmol)
farbloser Feststoff
(59 % d. Th.)

M_r = 705,67 (Base: 435,56) Smp.: 193 °C



^(a) Falls nicht anders angegeben

Elementaranalyse: Ber. C 57,87 H 5,00 N 9,92
 Gef. C 57,54 H 5,03 N 10,22

ES-MS: m/z (%): 436 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,63-7,60 (m, 2H, arom.), 7,32-7,29 (m, 10H, arom.), 7,27-7,25 (m, 3H, arom.), 4,47 (s, 2H, CH₂), 3,98-3,95 (m, 1H, CH), 3,07-3,04 (m, 2H, CH₂), 2,88-2,86 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,58-2,53 (m, 2H, CH₂)

[2-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-ethyl]-{2-[2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-amin Trihydrogenoxalat (72)

C₂₉H₃₁N₅ x 3 (COOH)₂

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

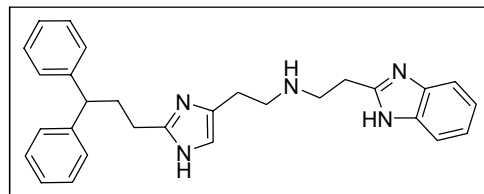
Ausbeute: 0,209 g (0,29 mmol)
 farbloser Feststoff
 (57 % d. Th.)

M_r = 719,69 (Base: 449,59) Smp.: 178-180 °C

HR-MS (PI-LSIMS) theor.: 449,2580, gef.: 449,2576

ES-MS: m/z (%): 450 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,28-7,24 (m, 10H, arom.), 7,19-7,16 (m, 5H, arom.), 4,02-3,97 (m, 1H, CH), 3,21 (m, 2H, CH₂), 2,99 (m, 2H, CH₂), 2,90-2,87 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,57-2,54 (m, 4H, 2 x CH₂)



[3-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-propyl]-{2-[2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-amin Trihydrogenoxalat (73)

C₃₀H₃₃N₅ x 3 (COOH)₂ x 0,5 H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 5** mit 0,5 mmol Histaprodifen.

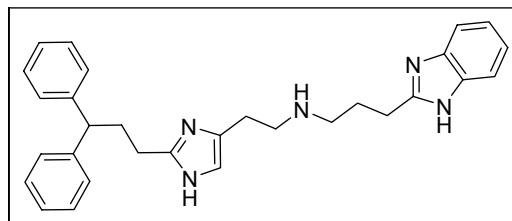
Ausbeute: 0,227 g (0,31 mmol)
 farbloser Feststoff
 (62 % d. Th.)

M_r = 733,72 (Base: 463,62) Smp.: 184-186 °C

Elementaranalyse: Ber. C 58,22 H 5,43 N 9,43
 Gef. C 58,83 H 5,65 N 9,41

ES-MS: m/z (%): 464 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,25-7,22 (m, 10H, arom.), 7,16-7,14 (m, 5H, arom.), 4,00-3,96 (m, 1H, CH), 3,23 (m, 2H, CH₂), 2,91-2,88 (m, 2H, CH₂), 2,84-2,80 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,57-2,55 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,18-2,14 (m, 2H, CH₂)

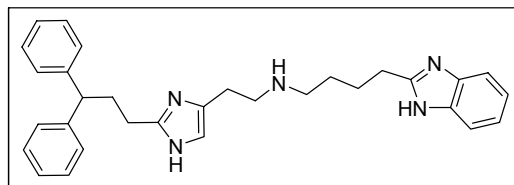


[4-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-butyl]-{2-[2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-amin Trihydrogenoxalat (74)

C₃₁H₃₅N₅ x 3(COOH)₂

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

Ausbeute: 0,097 g (0,13 mmol)
farbloser Feststoff
(26 % d.Th.)



M_r = 747,75 (Base: 477,64) Smp.: 212 °C

HR-MS (PI-LSIMS) theor.: 477,2892, gef.: 477,2884

ES-MS: m/z (%): 478 (MH⁺)

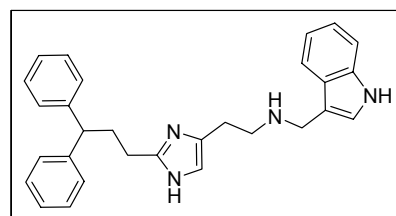
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,92-7,90 (m, 2H, arom.), 7,44-7,43 (m, 2H, arom.), 7,30 (m, 6H, arom.), 7,17 (m, 4H, arom.), 7,04 (s, 1H, Imid-H), 4,78 (m, 2H, CH₂), 3,97-3,95 (m, 1H, CH), 3,12 (m, 2H, CH₂), 2,97 (m, 2H, CH₂), 2,83 (m, 2H, CH₂), 2,63 (m, 2H, CH₂), 2,08 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,58 (m, 2H, CH₂)

{2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-amin Dihydrogenoxalat (77)

C₂₉H₃₀N₄ x 2 (COOH)₂ x 0,5 H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 5**.

Ausbeute: 0,449 g (0,72 mmol)
farbloser Feststoff
(72 % d. Th.)



M_r = 623,65 (Base: 434,58) Smp.: 160-162 °C

Elementaranalyse: Ber. C 63,55 H 5,66 N 8,98

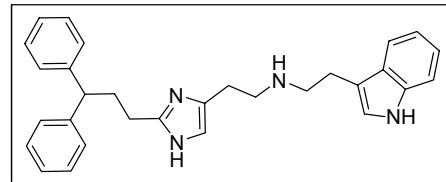
Gef. C 63,83 H 5,63 N 8,98

ES-MS: m/z (%): 435 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 11,39 (s, 1H, Indol-NH), 7,74-7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H, arom.), 7,52 (s, 1H, arom), 7,43-7,41 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7,30-7,28 (m, 8H, arom.), 7,25-7,19 (m, 5H, arom.), 4,34 (s, 2H, CH₂), 3,99-3,69 (t, 1H, CH), 3,20-3,16 (m, 2H, CH₂), 2,91-2,89 (m, 2H, CH₂), 2,62-2,59 (m, 2H, CH₂), 2,43-2,41 (m, 2H, CH₂)

{2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amin**Dihydrogenoxalat (78)****C₃₀H₃₂N₄ x 2 (COOH)₂ x 0,5 H₂O**Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

Ausbeute: 0,102 g (0,16 mmol)
 farbloser Feststoff
 (31 % d. Th.)

**M_r** = 637,67 (Base: 448,60) Smp.: 163-165 °C

Elementaranalyse: Ber. C 64,04 H 5,85 N 8,79
 Gef. C 63,82 H 5,92 N 8,68

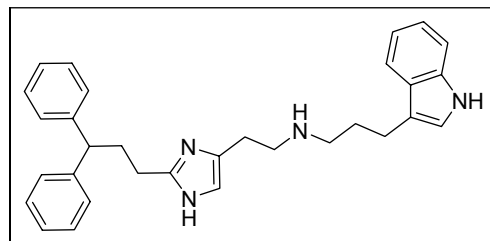
ES-MS: m/z (%): 449 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,58-7,56 (d, *J* = 8 Hz, 1H, arom.), 7,48-7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, arom.), 7,29-7,20 (m, 8H, arom.), 7,16-7,14 (m, 4H, arom.), 7,08-7,06 (m, 2H, arom.), 3,99-3,95 (m, 1H, CH), 3,21-3,19 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,05-3,01 (m, 2H, CH₂), 2,82-2,80 (m, 2H, CH₂), 2,54-2,50 (m, 4H, 2 x CH₂)

{2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-[3-(1*H*-indol-3-yl)-propyl]-amin**Dihydrogenoxalat (79)****C₃₁H₃₄N₄ x 2 (COOH)₂ x 0,5 H₂O**

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

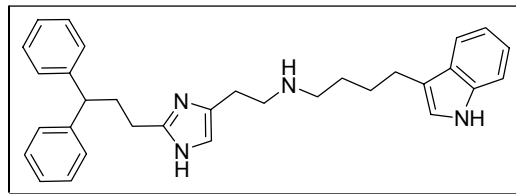
Ausbeute: 0,078 g (0,12 mmol)
 farbloser Feststoff
 (27 % d. Th.)

**M_r** = 651,70 (Base: 462,63) Smp.: 199-200 °C**HR-MS (PI-LSIMS)** theor.: 462,2784, gef.: 462,2782**ES-MS:** m/z (%): 449 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,54-7,52 (m, 1H, arom.), 7,27-7,25 (m, 8H, arom.), 7,18-7,17 (m, 3H, arom.), 7,15-7,09 (m, 4H, arom.), 4,09 (s, 1H, CH), 3,29-3,22 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,05-3,00 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,88-2,83 (m, 2H, CH₂), 2,47-2,45 (m, 2H, CH₂), 2,10-2,05 (m, 2H, CH₂)

{2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-[4-(1*H*-indol-3-yl)-butyl]-amin**Dihydrogenoxalat (80)****C₃₂H₃₆N₄ x 2 (COOH)₂ x 0,5 H₂O**Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

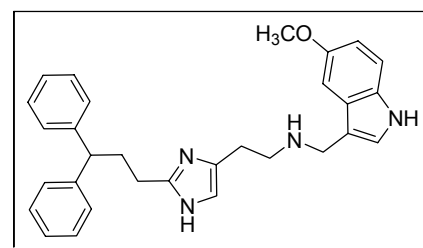
Ausbeute: 0,093 g (0,14 mmol)
 farbloser Feststoff
 (28 % d. Th.)

**M_r** = 665,72 (Base: 476,66) Smp.: 205-207 °C**HR-MS (PI-LSIMS)** theor.: 476,2940, gef.: 476,2936**ES-MS:** m/z (%): 477 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,06-8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, arom.), 7,92-7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, arom.), 7,56-7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, arom.), 7,43-7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, arom.), 7,30-7,28 (m, 8H, arom.), 7,25 (m, 3H, arom.), 7,19 (s, 1H, arom.), 4,77-4,72 (m, 2H, CH₂), 3,97-3,95 (m, 1H, CH), 3,11 (m, 2H, CH₂), 2,96-2,94 (m, 2H, CH₂), 2,83 (m, 2H, CH₂), 2,63-2,60 (m, 2H, CH₂), 2,44-2,42 (m, 2H, CH₂), 1,97 (m, 2H, CH₂), 1,57 (m, 2H, CH₂)

{2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-(5-methoxy-1*H*-indol-3-ylmethyl)-amin Dihydrogenoxalat (81)**C₃₀H₃₂N₄ O x 2 (COOH)₂ x H₂O**Darstellung entsprechend **AAV 5** mit 0,5 mmol Histaprodifen.

Ausbeute: 0,219 g (0,33 mmol)
 farbloser Feststoff
 (66 % d. Th.)

**M_r** = 662,67 (Base: 464,60) Smp.: 161-163 °C

Elementaranalyse: Ber. C 61,62 H 5,78 N 8,45
 Gef. C 61,50 H 5,89 N 8,43

ES-MS: m/z (%): 465 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,43 (s, 1H, arom.), 7,30-7,21 (m, 13H, arom.), 6,84-6,81 (d, 1H, arom.), 4,42 (s, 2H, CH₂), 3,96-3,94 (m, 1H, CH), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,30-3,29 (m, 2H, CH₂), 3,02-3,00 (m, 2H, CH₂), 2,84-2,81 (m, 2H, CH₂), 2,53-2,50 (m, 2H, CH₂)

{2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amin Dihydrogenoxalat (82)

C₃₁H₃₄N₄O

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

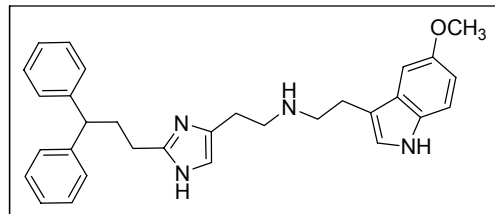
Ausbeute: 0,125 g (0,19 mmol)
farbloser Feststoff
(38 % d. Th.)

M_r = 658,70 (Base: 478,63) Smp.: 158 °C

HR-MS (PI-LSIMS) theor.: 479,2793, gef.: 479,2802

ES-MS: m/z (%): 479 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,40 (s, 1H, arom.), 7,32-7,24 (m, 13H, arom.), 6,84-6,80 (d, 1H, arom.), 3,96-3,94 (m, 1H, CH), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,30-3,29 (m, 2H, CH₂), 3,20-3,17 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,00-2,97 (m, 2H, CH₂), 2,84-2,80 (m, 2H, CH₂), 2,53-2,51 (m, 2H, CH₂)



Benzothiazol-2-ylmethyl-{2-[2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-amin Dihydrogenoxalat (83)

C₂₄H₂₆N₄S x 2 (COOH)₂ x 0,5 H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 5**.

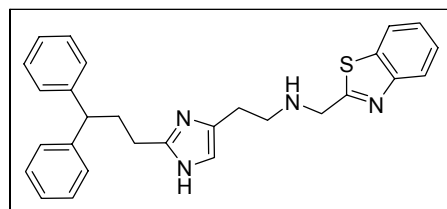
Ausbeute: 0,443 g (0,69 mmol)
farbloser Feststoff
(69 % d. Th.)

M_r = 641,68 (Base: 452,61) Smp.: 212 °C

Elementaranalyse: Ber. C 59,90 H 5,18 N 8,73
Gef. C 59,99 H 5,12 N 8,66

ES-MS: m/z (%): 453 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,05-8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, arom.), 7,95-7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, arom.), 7,50-7,47 (m, 2H, arom.), 7,33-7,28 (m, 8H, arom.), 7,20-7,19 (m, 3H, arom.), 4,36 (s, 2H, CH₂), 3,99-3,96 (m, 1H, CH), 3,06-3,01 (m, 2H, CH₂), 2,84-2,82 (m, 2H, CH₂), 2,73-2,70 (m, 2H, CH₂), 2,51-2,49 (m, 2H, CH₂)

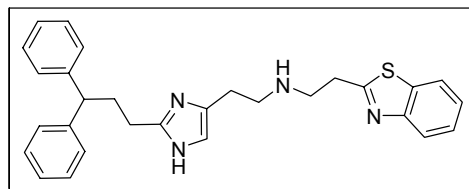


**(2-Benzothiazol-2-yl-ethyl)-{2-[2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-amin
Dihydrogenoxalat (84)**

C₂₉H₃₀N₄S x 2 (COOH)₂ x 0,5 H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

Ausbeute: 0,098 g (0,15 mmol)
farbloser Feststoff
(30 % d. Th.)



M_r = 655,71 (Base: 466,64) Smp.: 180 °C

HR-MS (PI-LSIMS) theor.: 466,2191, gef.: 466,2185

ES-MS: m/z (%): 467 (MH⁺)

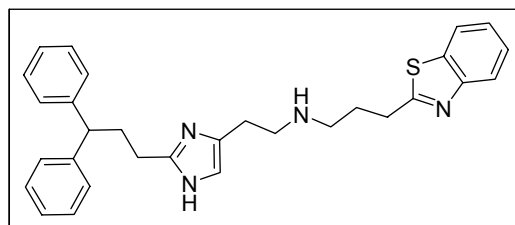
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,92-7,90 (m, 2H, arom.), 7,50-7,45 (m, 2H, arom.), 7,22-7,20 (m, 8H, arom.), 7,21-7,17 (m, 3H, arom.), 4,01-3,98 (m, 1H, CH), 3,27-3,25 (m, 2H, CH₂), 2,85-2,83 (m, 2H, CH₂), 2,62-2,59 (m, 2H, CH₂), 2,58-2,56 (m, 2H, CH₂), 2,41-2,38 (m, 2H, CH₂), 2,20-2,16 (m, 2H, CH₂)

**(3-Benzothiazol-2-yl-propyl)-{2-[2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-amin
Dihydrogenoxalat (85)**

C₃₀H₃₂N₄S x 2 (COOH)₂ x H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

Ausbeute: 0,156 g (0,23 mmol)
farbloser Feststoff
(46 % d. Th.)



M_r = 678,75 (Base: 480,67) Smp.: 206 °C

Elementaranalyse: Ber. C 60,16 H 5,64 N 8,25

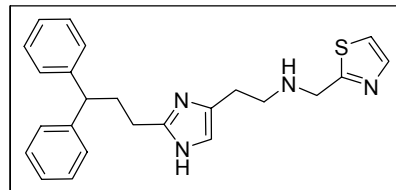
Gef. C 60,23 H 5,47 N 8,39

ES-MS: m/z (%): 481 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,96-7,93 (m, 2H, arom.), 7,50-7,42 (m, 2H, arom.), 7,30-7,26 (m, 8H, arom.), 7,21-7,18 (m, 3H, arom.), 3,99-3,96 (m, 1H, CH), 3,27-3,25 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,87-2,84 (m, 2H, CH₂), 2,60-2,58 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,55-2,52 (m, 2H, CH₂), 2,31-2,27 (m, 2H, CH₂)

{2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-thiazol-2-ylmethylamin**Dihydrogenoxalat (86)****C₂₄H₂₆N₄S x 2 (COOH)₂ x 0,25 H₂O**Darstellung entsprechend **AAV 5**.

Ausbeute: 0,423 g (0,72 mmol)
 farbloser Feststoff
 (72 % d. Th.)

**M_r** = 587,12 (Base: 402,56) Smp.: 189 °C

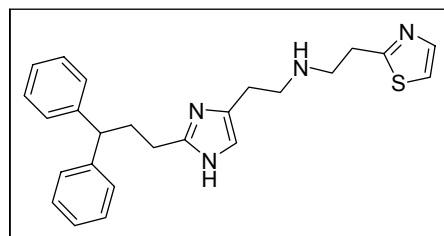
Elementaranalyse: Ber. C 57,28 H 5,24 N 9,54
 Gef. C 57,31 H 5,33 N 9,45

ES-MS: m/z (%): 403 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,81 (s, 1H, arom.), 7,74-7,73 (s, 1H, arom.), 7,33-7,29 (m, 8H, arom.), 7,26-7,20 (m, 3H, arom.), 4,37 (s, 2H, CH₂), 3,93 (m, 1H, CH), 3,09-3,06 (m, 2H, CH₂), 2,86-2,83 (m, 2H, CH₂), 2,69-2,67 (m, 2H, CH₂), 2,45-2,43 (m, 2H, CH₂)

N*-(2-(2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-2-(thiazol-2-yl)ethanamin*Dihydrogenoxalat (87)****C₂₅H₂₈N₄S x 2 (COOH)₂**Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

Ausbeute: 0,131 g (0,22 mmol)
 farbloser Feststoff
 (44 % d. Th.)

**M_r** = 596,65 (Base: 416,58) Smp.: 194 °C

Elementaranalyse: Ber. C 58,38 H 5,41 N 9,39
 Gef. C 58,41 H 5,61 N 9,03

ES-MS: m/z (%): 417 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,04 (s, 1H, arom.), 7,36-7,29 (m, 8H, arom.), 7,21-7,20 (m, 8H, arom.), 7,19-7,16 (m, 2H, arom.), 4,32 (m, 2H, CH₂), 3,99-3,96 (m, 1H, CH), 3,41-3,34 (m, 2H, CH₂), 3,13-3,06 (m, 2H, CH₂), 2,86 (m, 2H, CH₂), 2,68-2,65 (m, 2H, CH₂), 2,47-2,44 (m, 2H, CH₂)

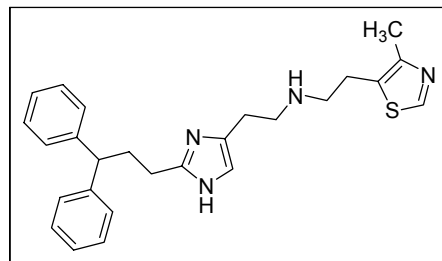
2-(4-Methylthiazol-5-yl)-N-(2-(2-(3,3-diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl)ethyl)ethanamin Dihydrogenoxalat (91)

C₂₆H₃₀N₄S x 2 (COOH)₂ x 0,25 H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

Ausbeute: 0,129 g (0,21 mmol)
 farbloser Feststoff
 (41 % d. Th.)

M_r = 614,71 (Base: 430,61) Smp.: 201 °C



Elementaranalyse: Ber. C 58,57 H 5,65 N 9,11
 Gef. C 58,47 H 5,82 N 9,13

ES-MS: m/z (%): 431 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,81 (s, 1H, arom.), 7,29-7,26 (m, 8H, arom.), 7,19-7,16 (m, 3H, arom.), 3,99-3,97 (m, 1H, CH), 3,23-3,21 (m, 2H, CH₂), 3,06-3,05 (m, 2H, CH₂), 2,88-2,85 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,56-2,51 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,39 (s, 3H, CH₃)

{2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]-ethyl}-(2-phenylthiazol-4-ylmethyl)-amin Dihydrogenoxalat (88)

C₃₀H₃₀N₄Sx 2 (COOH)₂ x 0,25 H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 5**.

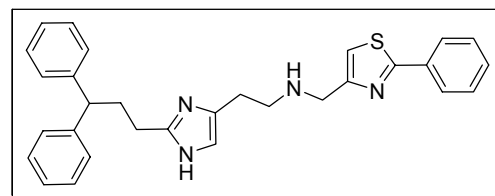
Ausbeute: 0,444 g (0,67 mmol)
 farbloser Feststoff
 (67 % d. Th.)

M_r = 663,22 (Base: 478,65) Smp.: 210 °C

Elementaranalyse: Ber. C 61,57 H 5,24 N 8,45
 Gef. C 61,40 H 5,33 N 8,70

ES-MS: m/z (%): 479 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO/D₂O): δ 7,70-7,68 (m, 2H, arom.), 7,48-7,46 (m, 3H, arom.), 7,21-7,18 (m, 8H, arom.), 7,12-7,11 (m, 3H, arom.), 6,89 (s, 1H, arom.), 4,16 (s, 2H, CH₂), 3,99-3,97 (t, 1H, CH), 3,68 3,66 (m, 2H, CH₂), 3,24-3,22 (m, 2H, CH₂), 2,80 (m, 2H, CH₂), 2,41-2,38 (m, 2H, CH₂)

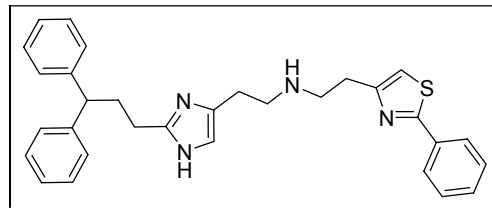


**{2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-[2-(2-phenylthiazol-4-yl)-ethyl]-amin
Dihydrogenoxalat (89)**

C₃₁H₃₂N₄Sx 2 (COOH)₂ x H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

Ausbeute: 0,159 g (0,23 mmol)
farbloser Feststoff
(45 % d. Th.)



M_r = 690,76 (Base: 492,68) Smp.: 210-211 °C

Elementaranalyse: Ber. C 60,86 H 5,54 N 8,11 S 4,64
Gef. C 60,79 H 5,62 N 8,19 S 4,63

ES-MS: m/z (%): 493 (MH⁺)

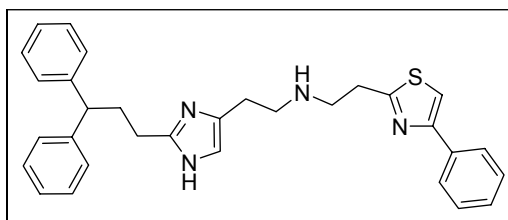
¹H-NMR (300 MHz, DMSO/D₂O): δ 7,78-7,76 (m, 2H, arom.), 7,51-7,49 (m, 3H, arom.), 7,22-7,21 (m, 8H, arom.), 7,12-7,11 (m, 3H, arom.), 7,02 (s, 1H, arom.), 3,92-3,87 (t, 1H, CH), 3,25 (m, 2H, CH₂), 3,16-3,15 (m, 2H, CH₂), 2,97 (m, 2H, CH₂), 2,86 (m, 2H, CH₂), 2,79-2,74 (m, 2H, CH₂), 2,43-2,41 (m, 2H, CH₂)

**N-(2-(2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-2-(4-phenylthiazol-2-yl)ethanamin
Dihydrogenoxalat (90)**

C₃₁H₃₂N₄Sx 2 (COOH)₂ x H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit
0,5 mmol von Verbindung **16**.

Ausbeute: 0,180 g (0,26 mmol)
farbloser Feststoff
(52 % d. Th.)



M_r = 690,76 (Base: 492,68) Smp.: 201-202 °C

Elementaranalyse: Ber. C 60,86 H 5,54 N 8,11
Gef. C 60,50 H 5,35 N 8,15

ES-MS: m/z (%): 493 (MH⁺)

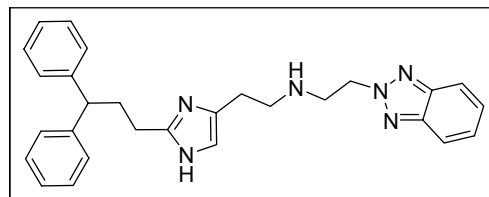
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,84-7,79 (m, 2H, arom.), 7,68-7,64 (m, 3H, arom.), 7,42-7,40 (m, 6H, arom.), 7,38-7,36 (m, 2H, arom.), 7,22-7,19 (m, 3H, arom.), 7,08 (s, 1H, arom.), 3,99-3,97 (t, 1H, CH), 3,24 (m, 2H, CH₂), 3,20-3,18 (m, 2H, CH₂), 2,99 (m, 2H, CH₂), 2,92 (m, 2H, CH₂), 2,71-2,68 (m, 2H, CH₂), 2,43-2,40 (m, 2H, CH₂)

**(2-Benzotriazol-2-yl-ethyl)-{2-[2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-amin
Dihydrogenoxalat (94)**

C₂₈H₃₀N₆ x 2 (COOH)₂ x 0,5 H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1**.

Ausbeute: 0,435 g (0,68 mmol)
farbloser Feststoff
(68 % d. Th.)



M_r = 639, 65 (Base: 450,58) Smp.: 209-211 °C

Elementaranalyse: Ber. C 60,06 H 5,52 N 13,14
Gef. C 59,91 H 5,44 N 13,40

ES-MS: m/z (%): 465 (MH⁺)

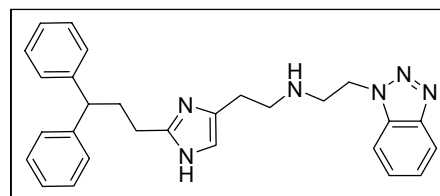
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,88-7,86 (m, 5H, arom.), 7,47-7,41 (m, 5H, arom.), 7,26-7,24 (m, 4H, arom.), 7,14 (s, 1H, arom.), 5,03-4,99 (m, 2H, CH₂), 3,94-3,93 (m, 1H, CH), 3,59-3,58 (m, 2H, CH₂), 3,17-3,12 (m, 2H, CH₂), 2,87-2,85 (m, 2H, CH₂), 2,64-2,61 (m, 2H, CH₂), 2,43-2,40 (m, 2H, CH₂)

**(2-Benzotriazol-1-yl-ethyl)-{2-[2-(3,3-diphenyl-propyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-amin
Dihydrogenoxalat (93)**

C₂₈H₃₀N₆ x 2 (COOH)₂ x 0,5 H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1**.

Ausbeute: 0,467 g (0,73 mmol)
farbloser Feststoff
(73 % d. Th.)



M_r = 639, 65 (Base: 450,58) Smp.: 178-180 °C

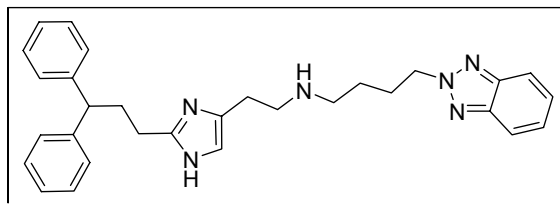
Elementaranalyse: Ber. C 60,06 H 5,52 N 13,14
Gef. C 59,95 H 5,67 N 13,36

ES-MS: m/z (%): 451 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,02-7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, arom.), 7,84-7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, arom.), 7,60-7,58 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, arom.), 7,49-7,46 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, arom.), 7,28-7,27 (m, 9H, arom.), 7,19-7,18 (m, 1H, arom.), 7,16-7,15 (m, 1H, arom.), 5,04-5,02 (m, 2H, CH₂), 3,98-3,96 (m, 1H, CH), 3,71-3,69 (m, 2H, CH₂), 3,32-3,31 (m, 2H, CH₂), 2,98-2,96 (m, 2H, CH₂), 2,85-2,83 (m, 2H, CH₂), 2,55-2,52 (m, 2H, CH₂)

(4-Benzotriazol-2-yl-butyl)-{2-[2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-amin**Dihydrogenoxalat (96)****C₃₀H₃₄N₆ x 2(COOH)₂ x H₂O**Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1**.

Ausbeute: 0,447 g (0,66 mmol)
 farbloser Feststoff
 (66 % d. Th.)

**M_r** = 676,72 (Base: 478,63) Smp.: 215 °C

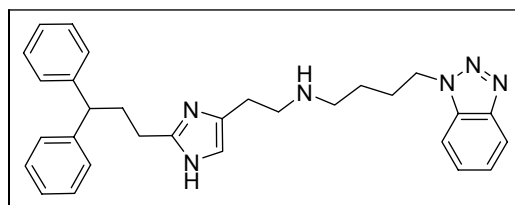
Elementaranalyse: Ber. C 60,34 H 5,96 N 12,42
 Gef. C 60,59 H 6,08 N 12,28

ES-MS: m/z (%): 479 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,84-7,81 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H, arom.), 7,42-7,39 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H, arom.), 7,27-7,26 (m, 8H, arom.), 7,18-7,12 (m, 3H, arom.), 4,82-4,77 (m, 2H, CH₂), 3,98 (m, 1H, CH), 3,24 (m, 2H, CH₂), 3,09-2,99 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,87-2,84 (m, 2H, CH₂), 2,54-2,52 (m, 2H, CH₂), 2,18-2,16 (m, 2H, CH₂), 1,69 (m, 2H, CH₂)

(4-Benzotriazol-1-yl-butyl)-{2-[2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-amin**Dihydrogenoxalat (95)****C₃₀H₃₄N₆ x 2(COOH)₂ x H₂O**Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1**.

Ausbeute: 0,474 g (0,7 mmol)
 farbloser Feststoff
 (70 % d. Th.)

**M_r** = 676,72 (Base: 478,63) Smp.: 198-200 °C

Elementaranalyse: Ber. C 60,34 H 5,96 N 12,42
 Gef. C 60,68 H 5,90 N 12,59

ES-MS: m/z (%): 479 (MH⁺)

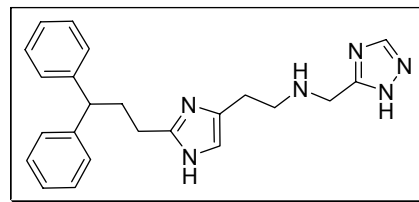
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,99-7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, arom.), 7,82-7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, arom.), 7,59-7,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, arom.), 7,46-7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, arom.), 7,27-7,23 (m, 8H, arom.), 7,18-7,14 (m, 3H, arom.), 4,78-4,76 (m, 2H, CH₂), 3,98-3,96 (m, 1H, CH), 3,26-3,24 (m, 2H, CH₂), 3,09-2,90 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,88-2,85 (m, 2H, CH₂), 2,55-2,53 (m, 2H, CH₂), 2,10-2,08 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 2H, CH₂)

**{2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-(2*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-amin
Dihydrogenoxalat (97)**

C₂₃H₂₆N₆ x 2,5 (COOH)₂ x H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 5**.

Ausbeute: 0,371 g (0,59 mmol)
farbloser Feststoff
(59 % d. Th.)



M_r = 629,58 (Base: 386,49) Smp.: 212 °C

Elementaranalyse: Ber. C 54,19 H 5,20 N 13,54
Gef. C 54,34 H 5,16 N 13,72

ES-MS: m/z (%): 465 (MH⁺)

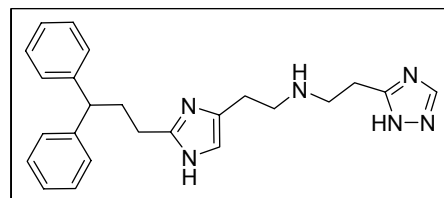
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,58 (s, 1 H, arom., Tria-H), 7,32-7,28 (m, 8H, arom.), 7,20-7,17 (m, 2H, arom.), 7,05 (s, 1H, arom., Imi-H), 4,29 (s, 2H, CH₂), 4,01-3,99 (t, 1H, CH), 3,30-3,25 (m, 2H, CH₂), 2,92-2,90 (m, 2H, CH₂), 2,70-2,68 (m, 2H, CH₂), 2,42-2,40 (m, 2H, CH₂)

**{2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethyl}-[2-(2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethyl]-amin
Dihydrogenoxalat (98)**

C₂₄H₂₈N₆ x 2 (COOH)₂ x H₂O

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit 0,5 mmol von Verbindung **16**.

Ausbeute: 0,071 g (0,11 mmol)
farbloser Feststoff
(21 % d. Th.)



M_r = 598,6 (Base: 400,52) Smp.: 203-205 °C

Elementaranalyse: Ber. C 56,18 H 5,72 N 14,04
Gef. C 55,79 H 6,02 N 14,32

ES-MS: m/z (%): 401 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,12 (s, 1H, arom., Tria-H), 7,25-7,20 (m, 8H, arom.), 7,12-7,10 (m, 2H, arom.), 6,92 (s, 1H, arom., Imi-H), 4,02 (m, 1H, CH), 3,28-3,26 (m, 2H, CH₂), 2,89-2,87 (m, 2H, CH₂), 2,68-2,66 (m, 2H, CH₂), 2,36-2,34 (m, 2H, CH₂)

2-(2-(3-Bromphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-(2-(2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)ethanamin Trihydrogenoxalat (75)

C₃₁H₃₂BrN₅ x 3(COOH)₂

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit
0,5 mmol von Verbindung **16**.

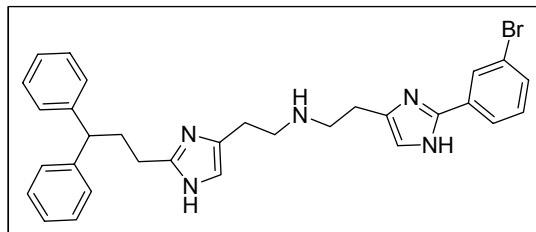
Ausbeute: 0,132 g (0,16 mmol)
farbloser Feststoff
(32 % d. Th.)

M_r = 824,63 (Base: 554,52) Smp.: 186-188 °C

ES-MS: m/z (%): 555 (MH⁺)

HR-MS (PI-LSIMS) theor.: 554,1919, gef.: 554,1904

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,91-7,98 (m, 2H, arom.), 7,45-7,44 (m, 2H, arom.), 7,28-7,26 (m, 8H, arom.), 7,19-7,17 (m, 3H, arom.), 7,05 (s, 1H, arom.), 3,99-3,96 (m, 1H, CH), 3,26 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,95-2,93 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,66-2,60 (m, 2H, CH₂), 2,44-2,42 (m, 2H, CH₂)



2-(2-(3-(Trifluormethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-(2-(2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)ethanamin Trihydrogenoxalat (76)

C₃₂H₃₂F₃N₅ x 3(COOH)₂

Darstellung entsprechend **AAV 6** und **AAV 1** mit
0,5 mmol von Verbindung **16**.

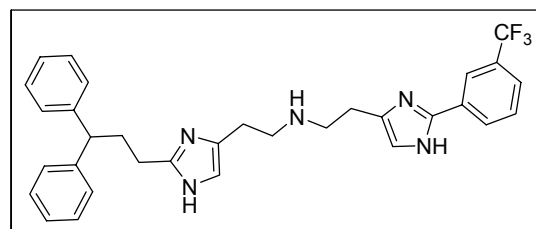
Ausbeute: 0,09 g (0,11 mmol)
farbloser Feststoff
(22 % d. Th.)

M_r = 813,73 (Base: 543,63) Smp.: 192-194 °C

ES-MS: m/z (%): 544 (MH⁺)

HR-MS (PI-LSIMS) theor.: 544,2688, gef.: 544,2692

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,91-7,89 (m, 2H, arom.), 7,46-7,44 (m, 2H, arom.), 7,34-7,28 (m, 8H, arom.), 7,19-7,17 (m, 3H, arom.), 7,09 (s, 1H, arom.), 4,00-3,95 (m, 1H, CH), 3,27 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,95-2,93 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,71-2,66 (m, 2H, CH₂), 2,47-2,44 (m, 2H, CH₂)



5.3 Synthese neuartiger 2-Phenylhistamine

5.3.1 Darstellung razemischer α -Alkyl-2-Phenylhistamine

5-(2-Nitrovinyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (**219a**)

C₁₃H₁₄N₄O₄S

2,8 g (10 mmol) 5-Formyl-*N,N*-dimethyl-2-phenyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (**216**) werden in 4 ml Nitromethan suspendiert, mit 0,5 g wasserfreiem Ammoniumacetat versetzt und für ca. 3 h zum Sieden erhitzt, bis kein Edukt mehr detektierbar ist (DC-Kontrolle). Beim Abkühlen auf 0 °C bildet sich ein braungelber NS, der abgesaugt und mit wenig PE + 2-Propanol, 9 + 1, ausgerührt wird. Das Produkt ist für die folgenden Reaktionen rein genug.

Die Verbindungen sind lichtempfindlich!

Ausbeute: 2,3 g (7,2 mmol)

gelber Feststoff

(72 % d. Th.)

M_r = 322,34

Smp.: 118-120 °C

Elementaranalyse:

Ber. C 48,44 H 4,38 N 17,38

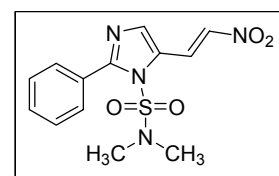
Gef. C 48,41 H 4,47 N 17,25

EI-MS:

m/z (%): 322 (100) [M⁺], 214 (35), 198 (44), 167 (65), 141 (10)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD):

δ 8,13 (s, 1H, arom.), 8,02-7,97 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H, CH), 7,83-7,79 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, CH), 7,69-7,66 (m, 2H, arom.), 7,60-7,51 (m, 3H, arom.), 2,58 (s, 6H, 2 x CH₃)



5-(2-Nitroprop-1-enyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (**220a**)

C₁₃H₁₃N₃O

Darstellung entsprechend Verbindung **219a** mit 4 ml Nitroethan.

Ausbeute: 2,8 g (8,4 mmol)

gelber Feststoff

(84 % d. Th.)

M_r = 336,36

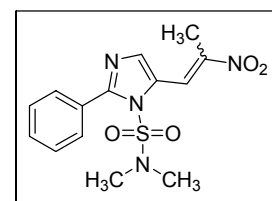
Smp.: 106-108 °C

ES-MS:

m/z : 337 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD):

δ 8,03 (s, 1H, arom.), 7,97-7,95 (m, 2H, arom.), 7,80 (s, 1H, CH), 7,72-7,69 (m, 3H, arom.), 2,52 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,89 (s, 3H, CH₃)



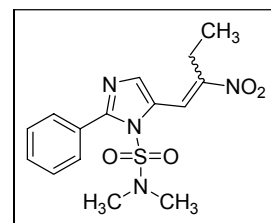
5-(2-Nitrobut-1-enyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (221a)**C₁₃H₁₃N₃O**Darstellung entsprechend Verbindung **219a** mit 4 ml Nitropropan.

Ausbeute: 2,9 g (8,2 mmol)
gelber Feststoff
(82 % d. Th.)

M_r = 350,39 Smp.: 91- 93 °C

CI-MS: m/z (%): 351 (MH⁺ 100), 244 (42)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,23 (s, 1H, arom.), 7,66 (s, 1H, CH), 7,61-7,57 (m, 2H, arom.), 7,54-7,49 (m, 3H, arom.), 2,90-2,88 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,54 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,23-1,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₃)

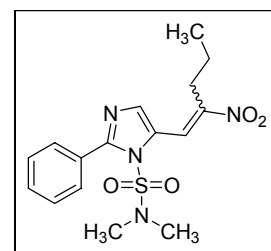
**5-(2-Nitropent-1-enyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (222a)****C₁₃H₁₃N₃O**Darstellung entsprechend Verbindung **219a** mit 5 ml Nitrobutan.

Ausbeute: 2,8 g (7,6 mmol)
gelber Feststoff
(76 % d. Th.)

M_r = 364,42 Smp.: 78- 80 °C

EI-MS: m/z (%): 364 (22) [M⁺], 318 (100), 256 (58), 210 (91), 195 (118)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,02 (s, 1 H, arom.), 7,89 (s, 1 H, CH), 7,73-7,70 (m, 2 H, arom.), 7,52-7,49 (m, 3H, arom.), 3,25-3,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 1,84-1,76 (m, 2H, CH₂), 0,98-0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃)

**5-(1-Hydroxy-2-nitropropyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (223)****C₁₄H₁₈N₄O₅S**

1,8 g (6,4 mmol) 5-Formyl-*N,N*-dimethyl-2-phenyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (**216**) werden in 20 ml einer Mischung aus gleichen Teilen EtOH und Wasser suspendiert. Es werden 0,61 g (8,2 mmol) Nitroethan und 1 ml Diethylamin zugegeben. Man lässt für 24 h bei RT rühren und zieht dann das EtOH im Vakuum ab. Danach ergänzt man mit H₂O auf 70 ml und schüttelt mehrmals mit je 20 ml EtOAc aus. Das Produkt ist relativ schlecht in EtOAc oder CH₂Cl₂ löslich. Es fällt beim Entfernen des EtOAc am Rotationsverdampfer aus. Spuren des

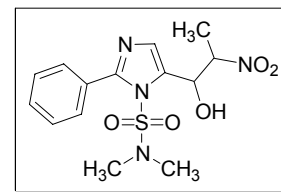
Ausgangsaldehyds können durch Ausrühren in einer Mischung aus EtOAc und CH₂Cl₂ entfernt werden. Umkristallisation erfolgt aus EtOAc + CH₃CN (1 + 1).

Ausbeute: 1,8 g (5,1 mmol)
farbloser Feststoff
(80 % d. Th.)

M_r = 354,38 Smp.: 137 °C

CI-MS: m/z (%): 355 (MH⁺ 9), 280 (100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,56 (m, 5H, arom.), 7,19 (s, 1H, arom.), 6,34-6,32 (d, J = 5,8 Hz, 1 H, -OH), 5,77-5,75 (dd, J = 10,6 Hz, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 2,49 (m, 6H, 2 x CH₃), 1,37-1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H, CH₃)



4-(2-Nitrovinyl)-2-phenyl-1H-imidazol (219b)

C₁₁H₉N₃O₂

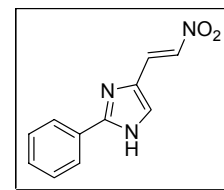
Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach **AAV 1** mit 15 mmol **219a**.

Ausbeute: 2,6 g (12,3 mmol)
gelber Feststoff
(82 % d. Th.)

M_r = 215,21 Smp.: 185 °C

EI-MS: m/z (%): 215 (62) [M⁺], 183 (100), 172 (11), 104 (69)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,89 (s, 1H, Imi-NH, aust.), 8,12-8,08 (d, J = 13,3 Hz, 1H, CH), 8,05-8,00 (m, 2H, arom.), 7,95-7,90 (m, 3H, arom.), 7,89-7,80 (d, J = 13,2 Hz, 1H, CH), 7,72 (s, 1H, arom.)



4-(2-Nitroprop-1-enyl)-2-phenyl-1H-imidazol (220b)

C₁₂H₁₁N₃O₂

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach **AAV 1** mit 15 mmol **220a**.

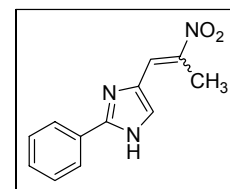
Ausbeute: 3 g (13 mmol)
gelber Feststoff
(87 % d. Th.)

M_r = 229,23 Smp.: 177 °C

Elementaranalyse: Ber. C 62,87 H 4,84 N 18,33
Gef. C 62,79 H 5,13 N 18,05

EI-MS: m/z (%): 229 (68) [M⁺], 183 (100), 172 (13), 104 (62)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 13,19 (s, 1H, Imi-NH, aust.), 8,08-7,99 (m, 4 H, arom.), 7,50-7,45 (m, 3H, arom.), 2,77 (s, 3H, CH₃)



4-(2-Nitrobut-1-enyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol (221b)**C₁₃H₁₃N₃O₂**Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach **AAV 1** mit 15 mmol **221a**.

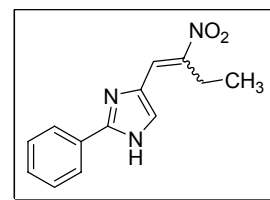
Ausbeute: 2,8 g (11,5 mmol)
gelber Feststoff
(77 % d. Th.)

M_r = 243,26 Smp.: 163 °C

Elementaranalyse: Ber. C 64,19 H 5,39 N 17,27
Gef. C 64,13 H 5,54 N 17,22

EI-MS: m/z (%): 243 (30) [M⁺], 197 (100), 172 (12)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 13,20 (s, 1H, Imi-NH, aust.), 8,01-7,98 (m, 2H, arom.), 7,95 (s, 1H, CH), 7,54-7,48 (m, 3H, arom.), 3,37-3,35 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 1,19- 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃)

**4-(2-Nitropent-1-enyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol (222b)****C₁₄H₁₅N₃O₂**Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach **AAV 1** mit 15 mmol **222a**.

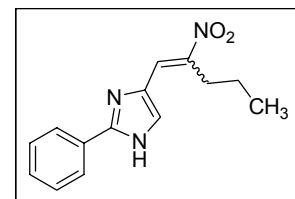
Ausbeute: 3,1 g (12,2 mmol)
gelber Feststoff
(81 % d. Th.)

M_r = 257,29 Smp.: 125 °C

Elementaranalyse: Ber. C 65,35 H 5,88 N 16,33
Gef. C 65,18 H 5,81 N 16,37

CI-MS: m/z (%): 258 (MH⁺100)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,08-8,00 (s, 1H, arom.), 7,93-7,88 (m, 3H, arom.), 7,59-7,50 (m, 3H, arom.), 2,98-2,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 1,72-1,68 (m, 2H, CH₂), 1,11-1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃)

**rac-1-Methyl-2-(2-phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-ethylamin Dihydrogenoxalat (220c)****C₁₂H₁₅N₃ x 2 (COOH)₂**

10 mmol (2,29 g) **220b** werden in 5 ml abs. THF gelöst und bei RT unter N₂ langsam einer Suspension aus 1 g LiAlH₄ in 50 ml abs. THF zugetropft. Nach vollendeter Zugabe erhitzt man für 6 h zum Sieden, zerstört überschüssiges Alanat mit 100 ml eines MeOH/H₂O-Gemischs und extrahiert dreimal mit jeweils 30 ml Et₂O. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und im Vakuum vom LM befreit. Das resultierende farblose Öl wird als Hydrogenoxalat gefällt und aus EtOH umkristallisiert.

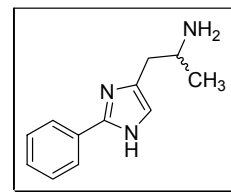
Ausbeute : 3,5 g (9,2 mmol)
 farbloser Feststoff
 (92 % d. Th.)

$M_r = 381,34$ (Base: 201,27) Smp.: 220- 220 °C

Elementaranalyse: Ber. C 50,39 H 5,02 N 11,02
 Gef. C 50,28 H 5,38 N 11,04

CI-MS: m/z (%): 202 (MH^+100)

1H -NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,0-7,88 (m, 2H, arom.), 7,52-7,25 (m, 3H, arom.), 7,02 (s, 1H, Imi-H), 3,60-3,42 (m, 1H, CH), 2,91-2,67 (m, 2H, CH_2), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3)



***rac*-1-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-ylmethyl)-propylamin Hydrogenoxalat (221c)**

$C_{13}H_{17}N_3 \times 2 (COOH)_2$

Darstellung analog **220c** mit 10 mmol **221b**.

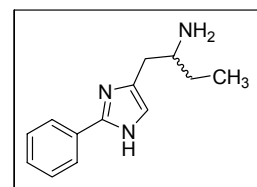
Ausbeute: 3,5 g (8,8 mmol)
 farbloser Feststoff
 (88 % d. Th.)

$M_r = 395,36$ (Base: 215,29) Smp.: 222- 224 °C

Elementaranalyse: Ber. C 51,64 H 5,35 N 10,63
 Gef. C 51,40 H 5,54 N 10,58

CI-MS: m/z (%): 216 (MH^+100)

1H -NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,0-7,72 (m, 2H, arom.), 7,55-7,21 (m, 3H, arom.), 7,08 (s, 1H, Imi-H), 3,42-3,30 (m, 1H, CH), 2,91-2,65 (m, 2H, CH_2), 1,58-1,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH_2), 0,92-0,82 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3)



***rac*-1-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-ylmethyl)-butylamin Hydrogenoxalat (222c)**

$C_{14}H_{19}N_3 \times 2 (COOH)_2 \times 0,25 H_2O$

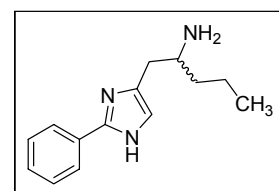
Darstellung analog **220c** mit 10 mmol **222b**.

Ausbeute: 3,3 g (8 mmol)
 farbloser Feststoff
 (80 % d. Th.)

$M_r = 413,9$ (Base: 229,32) Smp.: 225- 227 °C

Elementaranalyse: Ber. C 52,23 H 5,72 N 10,15
 Gef. C 52,21 H 5,66 N 10,22

CI-MS: m/z (%): 230 (MH^+100)



¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,02-7,90 (m, 2H, arom.), 7,50-7,23 (m, 3H, arom.), 7,03 (s, 1H, Imi-H), 3,60-3,42 (m, 1H, CH), 2,91-2,62 (m, 2H, CH₂), 1,55-1,43 (m, 2H, CH₂), 1,35-1,21 (m, 3H, CH₃), 0,90-0,79 (t, 2H, CH₂)

5.3.2 Synthese der enantiomerenreinen α -Methyl-2-phenylhistamine

5.3.2.1 *Meta*-substituierte 2-Phenylimidazole

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 7**):

Kondensationsreaktion mit dem entsprechenden Benzaldehyd, Glyoxal und Ammoniumacetat in Eisessig/Essigsäureanhydrid.

In einem 1-Liter-Rundkolben wird 3 mol Ammoniumacetat eingewogen und danach unter ständigem Rühren mit einer Mischung aus 200 ml Eisessig und 210 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Man rührt so lange, bis das Ammoniumacetat vollständig gelöst ist (Erwärmung!). Unter weiterem Rühren wird nun langsam 300 mmol des entsprechenden Benzaldehyds zugegeben, danach langsam 300 mmol Glyoxal (40 %ige Lsg. in Wasser). Die Lösung färbt sich bräunlich bis schwarz. Man lässt die Lösung 48 h rühren, gegebenenfalls wird weiteres Glyoxal und Essigsäureanhydrid zugegeben (DC-Kontrolle).

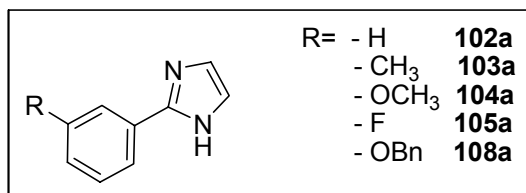
Die Lösung wird nun auf 1 l Eiswasser gegossen und mit festem NaOH unter Kühlung auf pH 9-10 eingestellt. Nun wird 400 ml Essigester zugegeben und ca. 15 min heftig gerührt (es bildet sich ein grauer NS), der über eine große Fritte (Porengröße 2) abgesaugt und verworfen wird. Das Filtrat wird in einen großen Scheidetrichter überführt und fünfmal mit jeweils 300 ml EE extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter NaCl – Lösung gegengeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingeengt und auf Kieselgel rotiert. Die Reinigung erfolgt sc mit großer Säule, LM: EtOAc.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 8**):

Suzuki-Reaktion mit 2-Iodoimidazol und der entsprechenden *m*-substituierten Phenylboronsäure.

Zu einer Suspension aus 2-Iodoimidazol (970 mg, 5 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (288 mg, 5 mol%) in 4 ml Toluol wird eine Mischung aus der korrespondierenden Boronsäure (5,5 mmol) in 1,25 ml absolutem EtOH und 2 ml 2 M Na₂CO₃ gegeben. Die resultierende Suspension wird

für 24-30 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf 50 ml Wasser gegossen und viermal mit 25 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Es folgt eine säulenchromatographische (SiO_2 , LM: EtOAc) Aufreinigung.

**2-Phenyl-1H-imidazol (102a)** **$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2$ (144,17)**Analytische Daten entsprechen *Klem et al.*¹⁵⁷**2-m-Tolyl-1H-imidazol (103a)** **$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$ (158,20)**Analytische Daten entsprechen *Klem et al.*¹⁵⁷**2-(3-Methoxyphenyl)-1H-imidazol (104a)** **$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (174,20)**Analytische Daten entsprechen *Klem et al.*¹⁵⁷**2-(3-Fluorphenyl)-1H-imidazol (105a)** **$\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2$ (162,16)**Analytische Daten entsprechen *Klem et al.*¹⁵⁷**2-(3-Trifluormethylphenyl)-1H-imidazol (107a)** **$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2$ (212,17)**Analytische Daten entsprechen *Klem et al.*¹⁵⁷**2-(3-Benzoyloxyphenyl)-1H-imidazol (108a)** **$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$** **Ausbeute:** farbloser Feststoff55 % d. Th. nach **AAV 7**, 80 % d. Th. nach **AAV 8** **M_r = 250,30**

Smp.: 159-161 °C

Elementaranalyse: Ber. C 76,78 H 5,64 N 11,19
 Gef. C 76,90 H 6,02 N 11,17

IR (KBr) ν_{\max} : 3727, 3630, 2899, 1583, 1496, 1453, 1231, 1050, 863, 737 cm^{-1}

EI-MS: m/z (%): 250 (25) [M^+], 91 (100)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 12,48 (s, 1H, Imi-NH, aust.), 7,61 – 6,99 (m, 10H, arom.), 6,98 (d, J = 5 Hz, 1H, Imi-H), 5,15 (s, 2H, CH_2)

2-(3-Chlorphenyl)-1H-imidazol (106a)

$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2$ (178,62)

Analytische Daten entsprechen *Klem et al.*¹⁵⁷

2-(3-Nitrophenyl)-1H-imidazol (109a)

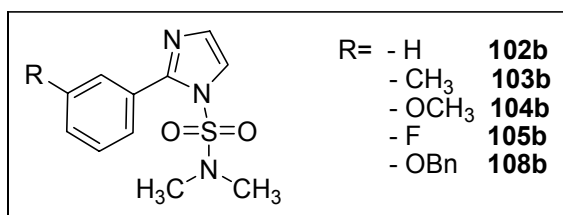
$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ (189,17)

Analytische Daten entsprechen *Pyman et al.*¹⁵⁸

5.3.2.2 Synthese der *N*-geschützten 2-Phenylimidazole

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 9**):

50 mmol ^(a) des Phenylimidazols werden in 100 ml abs. DMF gelöst und unter Eiskühlung mit 2 g NaH (60 % Suspension in Paraffin) versetzt. Man lässt für 1 h bei RT rühren und gibt dann tropfenweise 52 mmol *N,N*-Dimethylaminosulfamoylchlorid dazu. Nach 12 h wird die Lösung in 400 ml gesättigte NaHCO_3 -Lsg gegossen und dreimal mit je 200 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden danach zweimal mit gesättigter NaCl-Lsg. und zweimal mit H_2O gewaschen um Reste von DMF zu entfernen. Das Lösungsmittel wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum abgezogen. Das Produkt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , LM: EtOAc) gereinigt und bedarfsweise aus 2-Propanol umkristallisiert.



^(a) Falls nicht anders angegeben

2-Phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (102b)**C₁₁H₁₃N₃O₂S****Ausbeute:** 10,6 g (42 mmol) farbloser Feststoff (84 % d. Th.)**M_r** = 251, 31 Smp.: 113-115 °C**Elementaranalyse:** Ber. C 52,57 H 5,21 N 16,72

Gef. C 52,57 H 5,15 N 16,92

IR (KBr) v_{max}: 3159, 3118, 1758, 1632, 1540, 1173, 957 cm⁻¹**EI-MS:** m/z (%): 251 (25) [M⁺], 143 (100), 108 (13)**¹H-NMR** (300 MHz, DMSO): δ 7,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Imi-H), 7,60 - 7,46 (m, 5H, arom.), 7,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Imi-H), 2,57 (s, 6H, 2 x CH₃)**2-m-Tolyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (103b)****C₁₂H₁₅N₃O₂S****Ausbeute:** 10,6 g (40 mmol) farbloser Feststoff (80 % d. Th.)**M_r** = 265,33 Smp.: 120-122 °C**Elementaranalyse:** Ber. C 54,32 H 5,70 N 15,84

Gef. C 54,02 H 5,77 N 16,08

IR (KBr) v_{max}: 3159, 3119, 1632, 1464, 1386, 958 cm⁻¹**EI-MS:** m/z (%): 265 (12) [M⁺], 157 (19)**¹H-NMR** (300 MHz, DMSO): δ 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, Imi-H), 7,40 - 7,35 (m, 4H, arom.), 7,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, Imi-H), 2,57 (s, 6 H, 2 x CH₃), 2,35 (s, 3 H, CH₃)**2-(3-Methoxyphenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (104b)****C₁₂H₁₅N₃O₃S****Ausbeute:** 12,8 g (45,5 mmol) farbloser Feststoff (91 % d. Th.)**M_r** = 281,33 Smp.: 127-129 °C**Elementaranalyse:** Ber. C 51,23 H 5,37 N 14,94

Gef. C 51,25 H 5,41 N 15,18

IR (KBr) v_{max}: 3105, 1583, 1467, 1192, 964 cm⁻¹**EI-MS:** m/z (%): 281 (8) [M⁺], 173 (27)**¹H-NMR** (300 MHz, DMSO): δ 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, Imi-H), 7,38 - 7,15 (m, 4H, arom.), 7,05 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H, Imi-H), 3,78 (s, 3 H, OCH₃), 2,59 (s, 6H, 2 x CH₃)**2-(3-Fluorphenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (105b)****C₁₁H₁₂N₃O₂SF****Ausbeute:** 4,7 g (17,6 mmol) farbloser Feststoff (88 % d. Th.)**M_r** = 269,30 Smp.: 122 °C

Elementaranalyse:	Ber. C 49,06 H 4,49 N 15,60 Gef. C 49,20 H 4,50 N 15,83
IR (KBr) ν_{\max}:	3117, 1586, 1466, 1153, 963 cm^{-1}
EI-MS:	m/z (%): 269 (59) [M^+], 161 (100), 108 (48)
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO):	δ 7,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, Imi-H), 7,51 – 7,32 (m, 4H, arom.), 7,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, Imi-H), 2,63 (s, 6H, 2 x CH_3)

2-(3-Benzoyloxyphenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (108b)

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

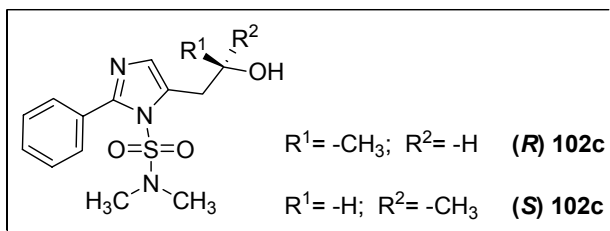
Ausbeute:	16 g (45 mmol) farbloser Feststoff	(90 % d. Th.)
$M_r = 357,43$	Smp.: 70-72 °C	
Elementaranalyse:	Ber. C 60,49 H 5,36 N 11,76 Gef. C 60,49 H 5,39 N 11,86	
IR (KBr) ν_{\max}:	3354, 2923, 1633, 1597, 1240, 1122, 789 cm^{-1}	
CI-MS:	m/z (%): 358 (MH^+ 100)	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO):	δ 7,65 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, Imi-H), 7,47 – 7,22 (m, 6H, arom.), 7,21 (d, $J = 2$ Hz, 1H, Imi-H), 7,16 (m, 3H, arom.), 5,16 (s, 2H, CH_2), 2,55 (s, 6H, 2 x CH_3)	

5.3.2.3 Einführung der 2-Hydroxypropyl-Seitenkette

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 10**):

20 mmol^(a) des geschützten Imidazols werden unter Argon in 50 ml abs. THF gelöst und bei -40 °C langsam mit 13,8 ml *n*-BuLi (1,6 M in Hexan, 22 mmol) versetzt. Es wird für 1 h bei -40 °C gerührt und danach in einer Portion 2,0 g (35 mmol) (*R*)- bzw. (*S*)-Propylenoxid dazugegeben. Man lässt über Nacht auf RT kommen, gibt 150 ml H_2O dazu und schüttelt dreimal mit je 60 ml EtOAc aus. Die organische Phase wird zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des LM wird der Rückstand sc gereinigt (SiO_2 , LM: EtOAc \rightarrow EtOAc + MeOH, 9 + 1). Die Produkte sind instabil, verfärben sich durch Lichteinwirkung und sollten unter Luftausschluss bei -20 °C aufbewahrt werden.

^(a) Falls nicht anders angegeben

(R) 5-(2-Hydroxypropyl)-2-phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid**((R) 102c)****C₁₄H₁₉N₃O₃S****Ausbeute:** 4,2 g (13,6 mmol) farblose, halbfeste Masse (68 % d. Th.)**M_r** = 309,39

Smp.: 110-112 °C

 $[\alpha]_{589}^{25} = -93,0^\circ$ **Elementaranalyse:** Ber. C 54,35 H 6,19 N 13,58

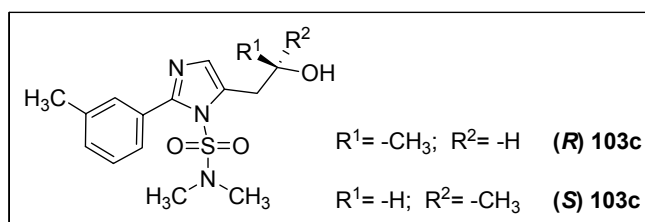
Gef. C 54,36 H 6,07 N 13,67

IR (KBr) ν_{\max} : 3355, 2921, 1574, 1391, 1170, 967 cm⁻¹**EI-MS:** m/z (%): 309 (8) [M⁺], 265 (16), 157 (100), 108 (14), 104 (12)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,49 – 7,44 (m, 5H, arom.), 6,95 (s, 1H, Imi-H), 4,73 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, OH, aust.), 3,97 (m, 1H, CH), 2,84 (d, $J = 6,3$, 2H, CH₂), 2,45 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,14 (d, $J = 6,1$, 3H, CH₃)

(S) 5-(2-Hydroxypropyl)-2-phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid**((S) 102c)****Ausbeute:** 4,1 g (13,4 mmol) farblose, halbfeste Masse (67 % d. Th.)

Smp.: 112 °C

 $[\alpha]_{589}^{25} = +92,5^\circ$ Analytische Daten entspr. **(R) 102c**.**(R) 5-(2-Hydroxypropyl)-2-m-tolyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid****((R) 103c)****C₁₅H₂₁N₃O₃S****Ausbeute:** 3,95 g (12,2 mmol) farblose, halbfeste Masse (61 % d. Th.)**M_r** = 323,41

Smp.: 118 °C

 $[\alpha]_{589}^{25} = -88^\circ$

IR (KBr) ν_{\max} : 3346, 2920, 1574, 1166, 968 cm^{-1}
EI-MS: m/z (%): 323 (2) [M^{+}], 279 (4), 171 (38)
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7,34 – 7,26 (m, 4H, arom.), 6,93 (s, 1H, lmi-H), 4,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H, OH, aust.), 3,96 (m, 1H, CH), 2,84 (d, J = 6,2 Hz, 2H, CH_2), 2,45 (s, 6H, 2 x CH_3), 2,35 (s, 3H, CH_3), 1,13 (d, J = 6,1 Hz, 3H, CH_3)

(S) 5-(2-Hydroxypropyl)-2-m-tolyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid

((S) 103c)

Ausbeute: 4,07 g (12,6 mmol) farblose, halbfeste Masse (63 % d. Th.)

Smp.: 118-119 °C

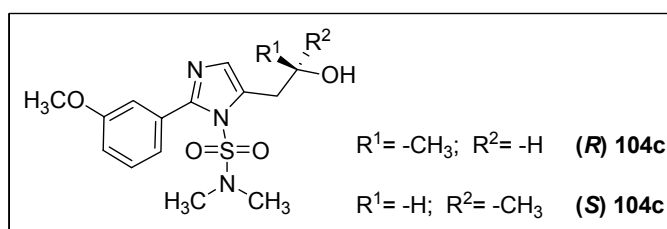
$[\alpha]_{589}^{25} = +88,5^\circ$

Analytische Daten entspr. **(R) 103c**.

(R) 5-(2-Hydroxypropyl)-2-(3-methoxyphenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid

((R) 104c)

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$



Ausbeute: 4,5 g (13,2 mmol) farblose, halbfeste Masse (66 % d. Th.)

M_r = 339,41 Smp.: 130-132 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -94^\circ$

IR (KBr) ν_{\max} : 3346, 2941, 1574, 1391, 1170, 967 cm^{-1}

EI-MS: m/z (%): 339 (9) [M^{+}], 295 (8), 187 (100)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7,39 – 7,03 (m, 4H, arom.), 6,93 (s, 1H, lmi-H), 4,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H, OH, aust.), 3,98 (m, 1H, CH), 3,78 (s, 3H, CH_3), 2,84 (d, J = 6 Hz, 2H, CH_2), 2,46 (s, 6H, 2 x CH_3), 1,14 (d, J = 6,2, 3H, CH_3)

(S) 5-(2-Hydroxypropyl)-2-(3-methoxyphenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid

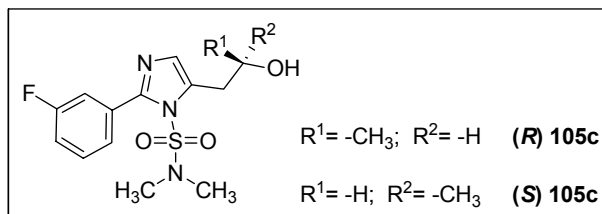
((S) 104c)

Ausbeute: 4,3 g (12,6 mmol) farblose, halbfeste Masse (63 % d. Th.)

Smp.: 130 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = +94^\circ$

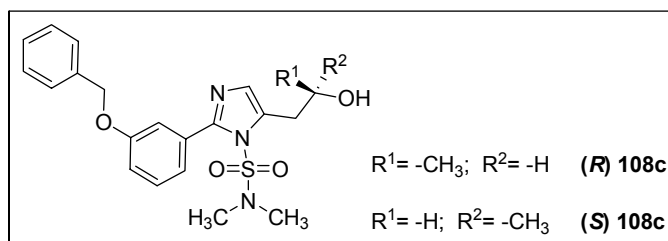
Analytische Daten entspr. **(R) 104c**.

(R) 2-(3-Fluorphenyl)-5-(2-hydroxypropyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid**((R) 105c)****C₁₄H₁₈N₃O₃SF**Darstellung gemäß **AAV 10** mit 10 mmol **105b**.**Ausbeute:** 1,7 g (5,3 mmol) farblose, halbfeste Masse (53 % d. Th.)**M_r** = 327, 37 Smp.: 122–123 °C**[α]²⁵₅₈₉** = -98,5 °**IR (KBr) ν_{max}:** 3364, 2942, 1588, 1390, 1166, 966 cm⁻¹**ES-MS:** m/z (%): 328 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,50 – 7,32 (m, 4H, arom.), 6,98 (s, 1H, Imi-H), 4,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, OH, aust.), 3,97 (m, 1H, CH), 2,84 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 2,52 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, CH₃)

(S) 2-(3-Fluorphenyl)-5-(2-hydroxypropyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid**((S) 105c)**Darstellung gemäß **AAV 10** mit 10 mmol **105b**.**Ausbeute:** 1,9 g (5,9 mmol) farblose, halbfeste Masse (59 % d. Th.)

Smp.: 123 °C

[α]²⁵₅₈₉ = +98 °Analytische Daten entspr. **(R) 105c**.**(R) 2-(3-Benzyloxyphenyl)-5-(2-hydroxypropyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid****((R) 108c)****C₂₁H₂₅N₃O₄S****Ausbeute:** 5,23 g (12,6 mmol) farbloser, harziger Schaum (63 % d. Th.)

M_r = 415,51 Smp.: 81 °C
 $[\alpha]_{589}^{25} = -43^\circ$
IR (KBr) ν_{\max} : 3374, 2969, 1762, 1581, 1169, 1039, 973 cm⁻¹
CI-MS: m/z (%): 416 (MH⁺ 100), 309 (16), 295 (8)
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,46 – 7,06 (m, 9H, arom.), 6,93 (s, 1H, Imi-H), 5,15 (s, 2H, CH₂), 4,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, OH, aust.), 3,96 (m, 1H, CH), 2,83 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 2,41 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,13 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, CH₃)

(S) 2-(3-Benzyloxyphenyl)-5-(2-hydroxypropyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid
((S) 108c)

Ausbeute: 5,4 g (13 mmol) farbloser Schaum (65 % d. Th.)

Smp.: 80 °C

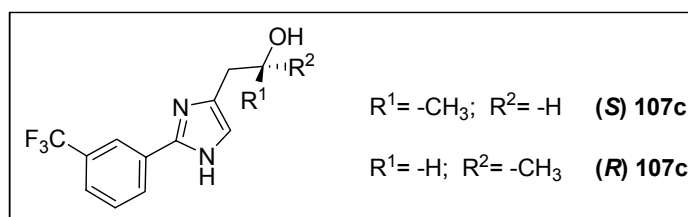
$[\alpha]_{589}^{25} = +42,5^\circ$

Analytische Daten entspr. **(R) 108c**

(R) 1-[2-(3-Trifluormethylphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-propan-2-ol ((R) 107c)

C₁₃H₁₃N₂F₃O

10 mmol des geschützten Imidazols werden in 30 ml abs. THF unter Argon im Trockeneisbad auf -40 °C abgekühlt und langsam mit 6,9 ml (11 mmol) *n*-BuLi versetzt. Man lithiiert für 45 min und tropft dann 11 mmol Trimethylsilylchlorid in 5 ml abs. THF dazu. Man entfernt das Trockeneisbad und lässt den Ansatz innerhalb von 30 min auf 10 °C erwärmen. Dann wird wieder auf -40 °C abgekühlt und 20 mmol (*R*) bzw. (*S*)-Propylenoxid in 2 ml THF in einer Portion dazugegeben. Der Ansatz wird über Nacht bei RT gerührt, auf 50 ml 10 %ige Zitronensäurelösung gegossen und 30 min bei RT gerührt. Man alkalisiert mit wässriger KOH und extrahiert viermal mit jeweils 25 ml EtOAc. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom LM befreit. Das Produkt wird sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc).



Ausbeute: 0,86 g (3,2 mmol) farblose, halbfeste Masse (21 % d. Th.)

M_r = 270, 25 Smp.: 166-168 °C

$$[\alpha]_{589}^{25} = -126,5^{\circ}$$

Elementaranalyse: Ber. C 57,78 H 4,85 N 10,37

Gef. C 57,85 H 5,06 N 10,05

IR (KBr) ν_{\max} : 3347, 3064, 2972, 1902, 1574, 1168, 966 cm^{-1}

EI-MS: m/z (%): 270 (8) [M^{+}], 225 (16)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ 7,66-7,07 (m, 4H, arom.), 6,93 (s, 1H, Imi-H), 4,07-4,01 (m, 1H, CH), 2,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH_2), 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH_3)

(S) 1-[2-(3-Trifluormethylphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-propan-2-ol ((S) 107c)

Ausbeute: 0,7 g (2,6 mmol) farblose, halbfeste Masse (17 % d. Th.)

Smp.: 163 $^{\circ}\text{C}$

$$[\alpha]_{589}^{25} = +127,5^{\circ}$$

Analytische Daten entspr. **(S) 107c**

5.3.2.4 Überführung in die Phthalimid-geschützten Verbindungen

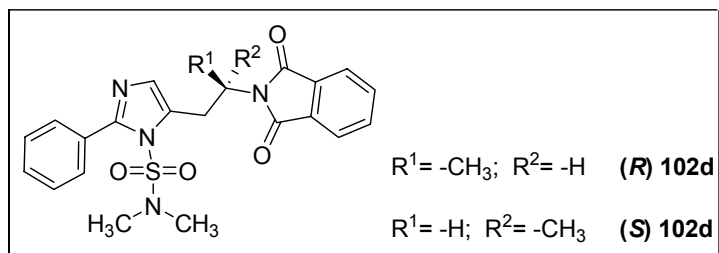
Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 11**):

10 mmol^(a) der Hydroxypropyl-Intermediate werden unter Argon in 25 ml abs. THF gelöst und mit 10 mmol TPP und 10 mmol Phthalimid versetzt. Nachdem sich sämtliche Bestandteile gelöst haben, kühlt man auf 0 $^{\circ}\text{C}$ ab und gibt tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min 10 mmol DIAD dazu. Man lässt den Ansatz auf RT kommen und rührt für weitere 12 h. Danach wird die Lösung mit 80 ml H_2O versetzt und dreimal mit je 40 ml EtOAc extrahiert. Die org. Phase wird mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das LM wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand sc gereinigt (SiO_2 , LM: EtOAc).

^(a) Falls nicht anders angegeben

(R) 5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-2-phenylimidazol-1-sulfonsäure-dimethylamid ((R) 102d)

C₂₂H₂₂N₄O₄S



Ausbeute: 3,4 g (7,8 mmol) farbloser Feststoff (78 % d. Th.)

M_r = 438,50 Smp.: 128-129 °C

[α]²⁵₅₈₉ = +56 °

Elementaranalyse: Ber. C 60,26 H 5,06 N 12,78

Gef. C 60,00 H 5,25 N 12,61

IR (KBr) ν_{max}: 3471, 2936, 1768, 1706, 1388, 1171, 771 cm⁻¹

EI-MS: m/z (%): 438 (4) [M⁺], 331 (41), 330 (75), 174 (100), 157 (50)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,84 – 7,80 (m, 4H, arom.), 7,46 – 7,43 (m, 5H, arom.), 6,69 (s, 1 H, Imi-H), 4,75 (m, 1H, CH), 3,45-3,21 (m, 2H, CH₂), 2,44 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃)

(S)5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-2-phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid ((S) 102d)

Ausbeute: 3,1 g (7 mmol) farbloser Feststoff (70 % d. Th.)

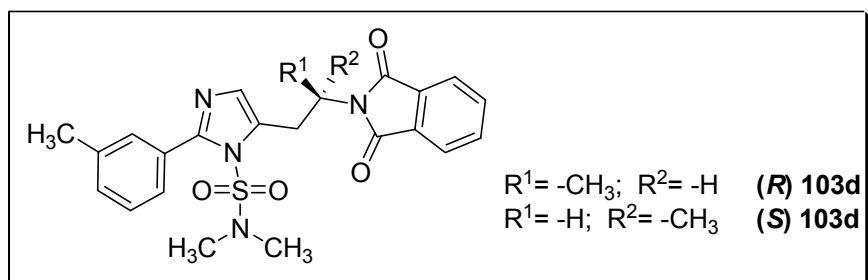
Smp.: 127-128 °C

[α]²⁵₅₈₉ = -56 °

Analytische Daten entspr. **(R) 102d**.

(R) 5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-2-m-tolyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid ((R) 103d)

C₂₃H₂₄N₄O₄S



Ausbeute: 3,2 g (7 mmol) farbloser Schaum (70 % d. Th.)

$M_r = 452,53$

Smp.: 138-140 °C

 $[\alpha]^{25}_{589} = +50,5^\circ$ IR (KBr) ν_{\max} : 3458, 2982, 2939, 1765, 1705, 1587, 754 cm^{-1} CI-MS: m/z (%): 453 (MH^+ 100)

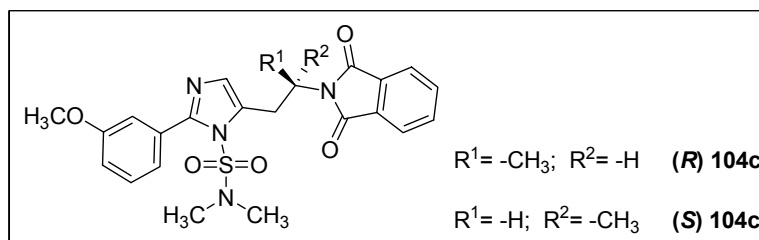
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7,84-7,83 (m, 4H, arom.), 7,32-7,21 (m, 4H, arom.), 6,67 (s, 1H, Imi-H); 4,67 (m, 1H, CH), 3,45-3,21 (m, 2H, CH_2), 2,44 (s, 6H, 2 x CH_3), 2,34 (s, 3H, CH_3), 1,53 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3)

(S) 5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-2-m-tolyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid ((S) 103d)

Ausbeute: 3,3 g (7,2 mmol) farbloser Schaum (72 % d. Th.)

 $[\alpha]^{25}_{589} = -50^\circ$ Analytische Daten entspr. (**R**) 103d.

(R) 5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-2-(3-methoxyphenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid ((R) 104d)

 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 

Ausbeute: 3,2 g (6,8 mmol) farbloser Feststoff (68 % d. Th.)

 $M_r = 468,53$

Smp.: 144-145 °C

 $[\alpha]^{25}_{589} = +61^\circ$

Elementaranalyse: Ber. C 58,96 H 5,16 N 11,96

Gef. C 58,87 H 5,27 N 11,94

IR (KBr) ν_{\max} : 3702, 2967, 1705, 1397, 795 cm^{-1} EI-MS: m/z (%): 468 (9) [M^{++}], 360 (100), 214 (24), 187 (71), 174 (95), 130 (23)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7,79-7,77 (m, 4H, arom.), 7,36-7,06 (m, 4H, arom.), 6,59 (s, 1H, Imi-H); 4,87 (m, 1H, CH), 3,82 (s, 3H, CH_3), 3,31-3,29 (m, 2H, CH_2), 2,49 (s, 6H, 2 x CH_3), 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H)

(S) 5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-2-(3-methoxyphenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid ((S) 104d)

Ausbeute: 3,5 g (7,4 mmol) farbloser Feststoff (74 % d. Th.)

Smp.: 144 °C

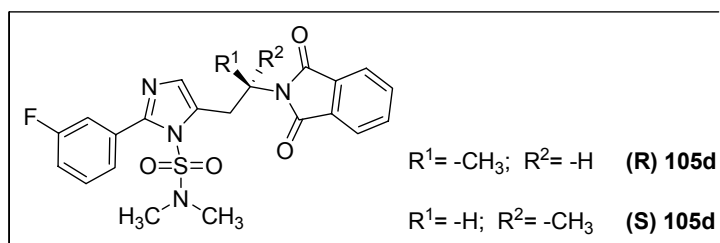
$[\alpha]_{589}^{25} = -61^\circ$

Analytische Daten entspr. **(R) 104d**.

(R) 5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-2-(3-fluorophenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid ((R) 105d)

C₂₂H₂₁N₄O₄SF

Darstellung gemäß **AAV 11** mit 5 mmol **105c**.



Ausbeute: 1,5 g (3,3 mmol) farbloser Feststoff (65 % d. Th.)

M_r = 456,49 Smp.: 118-120 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = +59^\circ$

Elementaranalyse: Ber. C 57,88 H 4,64 N 12,27

Gef. C 57,85 H 4,55 N 12,33

IR (KBr) ν_{\max} : 3681, 2890, 1658, 1647, 1217, 797 cm⁻¹

ES-MS: m/z (%): 457 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,83 (m, 4H, arom.), 7,50-7,45 (m, 1H, arom.), 7,33-7,25 (m, 3H, arom.), 6,74 (s, 1H, Imi-H), 4,66 (m, 1H, CH), 3,51-3,22 (m, 2H, CH₂), 2,51 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,54 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃)

(R) 5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-2-(3-fluorophenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid ((R) 105)

Darstellung gemäß **AAV 11** mit 5 mmol **105c**.

Ausbeute: 1,5 g (3,3 mmol) farbloser Feststoff (66 % d. Th.)

Smp.: 121 °C

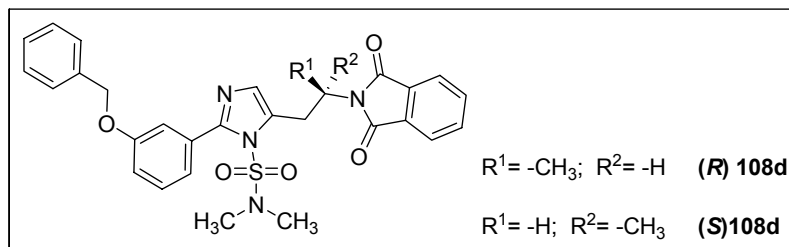
$[\alpha]_{589}^{25} = -58,5^\circ$

Analytische Daten entspr. **(R) 105d**.

(R) 2-(3-Benzyloxyphenyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid ((R) 108d)

C₂₉H₂₈N₄O₅S

Darstellung gemäß **AAV 11** mit 5 mmol **108c**.



Ausbeute: 1,9 g (3,5 mmol) farbloser Schaum (70 % d. Th.)

M_r = 544, 62 Smp.: 139-140 °C

[α]²⁵₅₈₉ = +146 °

IR (KBr) ν_{max}: 3624, 2977, 2356, 1768, 1706, 1171, 720 cm⁻¹

CI-MS: m/z (%): 545 (MH⁺ 100), 438 (72)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,82 (m, 4H, arom.), 7,46-7,40 (m, 6H, arom.), 7,14-7,0 (m, 3H, arom.), 6,67 (s, 1H, Imi-H), 5,14 (s, 2H, CH₂), 4,65 (m, 1H, CH), 3,50-3,20 (m, 2H, CH₂), 2,40 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,53 (d, J = 6,95 Hz, 3H, CH₃)

(S) 2-(3-Benzyloxyphenyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid ((S) 108d)

Darstellung gemäß **AAV 11** mit 5 mmol **108c**.

Ausbeute: 2,2 g (4 mmol) farbloser Schaum (79 % d. Th.)

Smp.: 140 °C

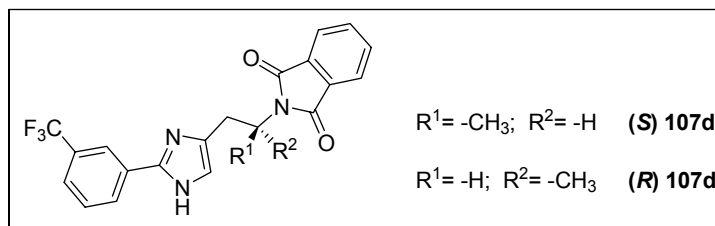
[α]²⁵₅₈₉ = -146 °

Analytische Daten entspr. **(R) 108d**.

(R) 2-[1-Methyl-2-[2-(3-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-ethyl]-isoindole-1,3-dion ((R) 107d)

C₂₁H₁₆F₃N₃O₂

Darstellung gemäß **AAV 11** mit 5 mmol **107c**. Das Produkt wurde einer groben chromatographischen Reinigung unterzogen und sofort weiter umgesetzt.



Ausbeute: 0,2 g (0,5 mmol) farbloser Feststoff (10 % d. Th.)

$M_r = 399,37$

EI-MS: m/z (%): 399 (81) [M^{++}], 225 (67), 174 (100)

(S) 2-{1-Methyl-2-[2-(3-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-ethyl}-isoindol-1,3-dion
((S) 107d)

Ausbeute: 0,18 g (0,45 mmol) farbloser Feststoff (9 % d. Th.)

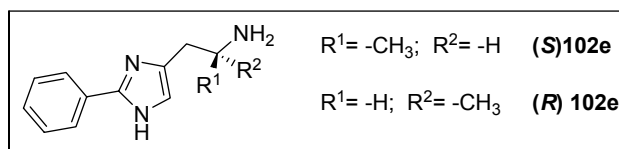
EI-MS: m/z (%): 399 (81) [M^{++}], 225 (67), 174 (100)

5.3.2.5 Darstellung der Endverbindungen

Die Phthalimide werden entsprechend **AAV 4** entschützt. Das resultierende Öl wird dann in wenig abs. EtOH und Et₂O aufgenommen und als Hydrogenoxalat gefällt. Die Hydrogenoxalate werden zweimal aus abs. EtOH, bzw EtOH + MeOH, 9 + 1, umkristallisiert. Die freien Amine können bei Bedarf sc gereinigt werden (SiO₂, LM: CH₂Cl₂ + MeOH + NH₃aq (w = 25 %), 95 + 4,5 + 0,5).

(R) 1-Methyl-2-(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamin Hydrogenoxalat ((R) 102e)

$C_{12}H_{15}N_3 \times 2 H_2C_2O_4$



Ausbeute: 0,27 g (0,71 mmol) farbloser Feststoff (71 % d. Th.)

$M_r = 381,34$ (Base: 201,27) Smp.: 165-167 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -42^\circ$

Elementaranalyse: Ber. C 50,39 H 5,02 N 11,02

Gef. C 50,28 H 5,38 N 11,04

IR (KBr) ν_{max} : 3429, 2955, 1618, 1585, 1289, 718 cm⁻¹

EI-MS: m/z (%): 201 (3) [M⁺], 158 (100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,0-7,88 (m, 2H, arom.), 7,52-7,25 (m, 3H, arom.), 7,02 (m, 1H, Imi-H), 3,60-3,42 (m, 1H, CH), 2,91-2,67 (m, 2H, CH₂), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH₃)

(S) 1-Methyl-2-(2-phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-ethylamin Hydrogenoxalat ((S) 102e)

Ausbeute: 0,29 g (0.75 mmol) farbloser Feststoff (75 % d. Th.)

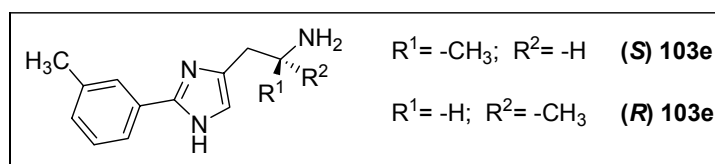
Smp.: 166-168 °C

[α]₂₅²⁵ = + 42 °

Analytische Daten entspr. (**R**) 102e.

(R) 1-Methyl-2-(2-m-tolyl-1*H*-imidazol-4-yl)-ethylamin Hydrogenoxalat ((R) 103e)

C₁₃H₁₇N₃ x 2H₂C₂O₄



Ausbeute: 0,2 g (0,51 mmol) farbloser Feststoff (51 % d. Th.)

M_r = 395,36 (Base: 215,29) Smp.: 199 °C

[α]₂₅²⁵ = -50 °

Elementaranalyse: Ber. C 51,64 H 5,35 N 10,63

Gef. C 51,75 H 5,46 N 10,64

IR (KBr) ν_{max}: 3631, 2962, 1606, 703 cm⁻¹

ES-MS: m/z (%): 216 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,81-7,75 (m, 2H, arom.), 7,48-7,40 (m, 3H, arom.), 3,71-3,63 (m, 1H, CH), 3,11-2,99 (m, 2H, CH₂), 2,45 (s, 3H, CH₃), 1,38-1,35 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃)

(S) 1-Methyl-2-(2-m-tolyl-1*H*-imidazol-4-yl)-ethylamin Hydrogenoxalat ((S) 103e)

Ausbeute: 0,21 g (0,53 mmol) farbloser Feststoff (53 % d. Th.)

Smp.: 198 °C

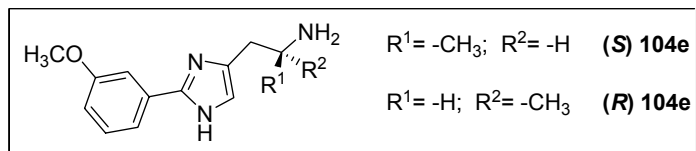
[α]₂₅²⁵ = +49,5 °

Analytische Daten entspr. (**R**) 103e.

(R) 2-[2-(3-Methoxyphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-methyl-ethylamin Hydrogenoxalat
((R) 104e)

C₁₃H₁₇N₃Ox 2 H₂C₂O₄

Darstellung ausgehend von 1,2 mmol **(R / S) 104d**.



Ausbeute: 0,34 g (0,82 mmol) farbloser Feststoff (69 % d. Th.)

M_r = 411,36 (Base: 231,29) Smp.: 169-172 °C

[α]²⁵₅₈₉ = -62 °

Elementaranalyse: Ber. C 49,64 H 5,15 N 10,21
 Gef. C 49,43 H 5,10 N 10,14

IR (KBr) ν_{max}: 3634, 2974, 1605, 1233, 708 cm⁻¹

CI-MS: m/z (%): 232 (MH⁺ 100)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,5-7,46 (m, 3H, arom.), 7,35 (m, 1H, arom.), 7,13-7,11 (m, 1H, Imi-H), 3,88 (s, 3H, CH₃), 3,71-3,64 (m, 1H, CH), 3,06-2,98 (m, 2H, CH₂), 1,38-1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃)

(S) 2-[2-(3-Methoxyphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-methyl-ethylamin Hydrogenoxalat
((S) 104e)

Ausbeute: 0,32 g (0,78 mmol) farbloser Feststoff (65 % d. Th.)

Smp.: 168-170 °C

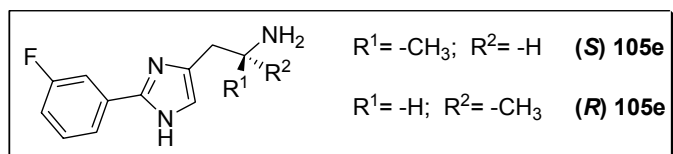
[α]²⁵₅₈₉ = +63 °

Analytische Daten entspr. **(R) 104e**.

(R) 2-[2-(3-Fluorphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-methyl-ethylamin Hydrogenoxalat
((R) 105e)

C₁₂H₁₄FN₃ x 2 H₂C₂O₄

Darstellung ausgehend von 0,9 mmol **(R / S) 105e**.



Ausbeute: 0,16 g (0,4 mmol) farbloser Feststoff (45 % d. Th.)

M_r: 399,11 (Base: 219,26) Smp.: 199-202 °C

$$[\alpha]_{589}^{25} = -78,5^{\circ}$$

Elementaranalyse: Ber. C 65,73 H 6,44 N 19,16

Gef. C 65,67 H 7,54 N 19,09

IR (KBr) ν_{\max} : 3681, 2890, 1658, 1647, 1552, 1217, 721 cm^{-1}

CI-MS: m/z (%): 220 (MH^+ 100)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ 7,29-7,20 (m, 3H, arom.), 6,89 (m, 1H, arom.), 6,80-6,77 (m, 1H, Imi-H), 3,23-3,19 (m, 1H, CH), 2,68-2,64 (m, 2H, CH_2), 1,16-1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3)

(S) 2-[2-(3-Fluorphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-methyl-ethylamin Hydrogenoxalat

((S) 105e)

Ausbeute: 0,15 g (0,37 mmol) farbloser Feststoff (41 % d. Th.)

Smp.: 199 $^{\circ}\text{C}$

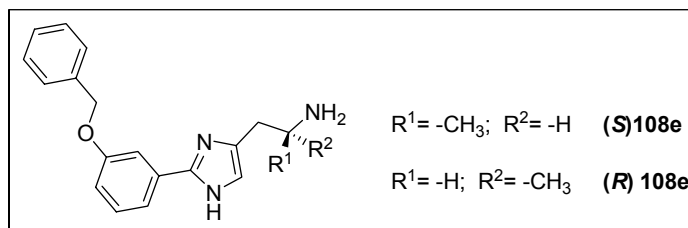
$$[\alpha]_{589}^{25} = +79^{\circ}$$

Analytische Daten entspr. **(R) 105e**.

(R) 2-[2-(3-Benzoyloxyphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-methyl-ethylamin Hydrogenoxalat

((R) 108e)

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \times 2 \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$



Ausbeute: 0,36 g (0,75 mmol) farbloser Feststoff (75 % d. Th.)

$M_r = 487,46$ (Base: 307,39) Smp.: 217-220 $^{\circ}\text{C}$

$$[\alpha]_{589}^{25} = -32^{\circ}$$

Elementaranalyse: Ber. C 56,67 H 5,17 N 8,62

Gef. C 56,50 H 5,34 N 8,58

IR (KBr) ν_{\max} : 3669, 3004, 1738, 1599, 1225, 701 cm^{-1}

EI-MS: m/z (%): 308 (MH^+ 100)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 8,12-7,91 (s, 2H, arom.), 7,60-7,32 (m, 6H, arom.), 7,13-7,11 (s, 1H, arom.), 7,05-6,98 (s, 1H, Imi-H), 5,20-5,11 (s, 2H, CH_2), 3,54-3,43 (m, 1H, CH), 2,88-2,72 (m, 2H, CH_2), 1,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3)

(S) 2-[2-(3-Benzyloxyphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-methyl-ethylamin Hydrogenoxalat ((S) 108e)

Ausbeute: 0,33 g (0.67 mmol) farbloser Feststoff (67 % d. Th.)

Smp.: 218-219 °C

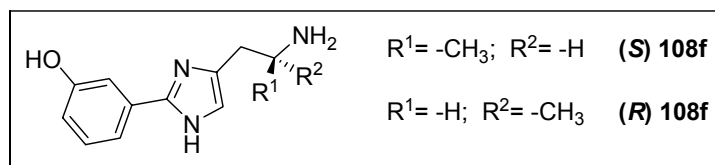
$[\alpha]_{589}^{25} = +32,5^\circ$

Analytische Daten entspr. **(R) 108e**.

(R) 3-[4-(2-Aminopropyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-phenol ((R) 108f)

C₁₂H₁₅N₃O

Zur Entfernung der Benzylgruppe werden 1,8 g (5 mmol) von Verbindung **(R)**- bzw. **(S)**- 108e in 15 ml abs. MeOH gelöst und im Autoklaven mit 500 mg Pd/Kohle 10 % versetzt. Man lässt den Ansatz unter Zugabe von H₂ (bei 10 bar Druck) für 12 h hydrieren, filtriert die Suspension über Celite® ab und entfernt den MeOH im Vakuum. Der resultierende Rückstand kann aus einer Mischung von siedendem EtOH + CH₃CN, 2 + 1, umkristallisiert werden.



Ausbeute: 1 g (4,9 mmol) farbloser Feststoff (98 % d. Th.)

M_r = Base: 217,27 (Base) Smp.: 238-240 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -45^\circ$

Elementaranalyse: Ber. C 66,34 H 6,96 N 19,34

Gef. C 66,59 H 7,06 N 19,43

IR (KBr) ν_{max}: 3814, 2976, 1695, 1658, 1468, 1226, 787 cm⁻¹

ES-MS: m/z (%): 218 (MH⁺ 100)

¹H-NMR (600 MHz, CF₃COOD): δ 7,58-7,34 (m, 5H, arom.), 4,14-4,11 (m, 1H, Imi-H), 3,46-3,36 (m, 2H, CH₂), 1,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH₃)

(S)3-[4-(2-Aminopropyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-phenol ((S) 108f)

Ausbeute: 1 g (4,7 mmol) farbloser Feststoff (93 % d. Th.)

Smp.: 238-240 °C

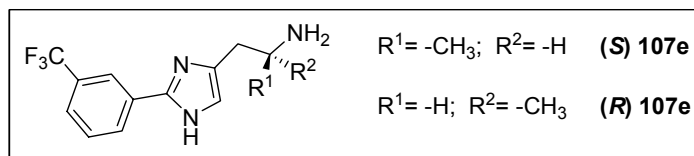
$[\alpha]_{589}^{25} = +45^\circ$

Analytische Daten entspr. **(R) 108f**.

(R) 1-Methyl-2-[2-(3-trifluormethylphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethylamin Hydrogenoxalat ((R) 107e)

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3 \times 2 \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$

Darstellung ausgehend von 0,8 mmol (**R / S**) 107d.



Ausbeute: 0,15 g (0,33 mmol) farbloser Feststoff (41 % d. Th.)

$M_r = 449,34$ (Base: 269,27) Smp.: 189 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -76,5^\circ$

Elementaranalyse: Ber. C 45,44 H 4,04 N 9,35

Gef. C 45,44 H 4,01 N 9,27

IR (KBr) ν_{max} : 3350, 2941, 1615, 1218, 720 cm^{-1}

ES-MS: m/z (%): 270 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7,29-7,20 (m, 3H, arom.), 6,89 (s, 1H, arom.), 6,81-6,77 (m, 1H, Imi-H), 3,32-3,30 (m, 1H, CH), 2,68-2,64 (m, 2H, CH_2), 1,16-1,14 (d, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3)

(S) 1-Methyl-2-[2-(3-trifluormethylphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethylamin Hydrogenoxalat ((S) 107f)

Ausbeute: 0,14 g (0,31 mmol) farbloser Feststoff (39 % d. Th.)

Smp.: 191 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = +76,5^\circ$

Analytische Daten entspr. (**R**) 107e.

5.3.3 Synthese der *N*^a-substituierten 2-Phenylhistamine

5.3.3.1 Synthese der 2-Phenylhistamin-Vorstufen

5-(2-Hydroxyethyl)-2-(3-methoxyphenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (121a)

C₁₄H₁₉N₃O₄S

Die Darstellung erfolgt analog Verbindung **119** (Kap. 5.6) aus 8 mmol **104b**.

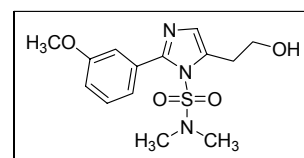
Ausbeute: 1,9 g (5,9 mmol)
farbloser Feststoff
(74 % d. Th.)

M_r = 325,38 Smp.: 93 °C

Elementaranalyse: Ber. C 51,68 H 5,89 N 12,91
Gef. C 51,58 H 5,94 N 12,87

EI-MS: m/z (%): 325 (32) [M⁺], 217 (14), 199 (14), 187 (100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,39-7,33 (m, 1H, arom.), 7,08-7,02 (m, 3H, arom.), 6,93 (s, 1H, Imi-H), 4,80-4,76 (t, 1H, OH), 3,78 (s, 3H, CH₃), 3,72-3,68 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,97-2,94 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 6H, 2 x CH₃)



2-(3-Fluorphenyl)-5-(2-hydroxyethyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (123)

C₁₃H₁₆FN₃O₃S

Die Darstellung erfolgt analog Verbindung **119** aus 6 mmol **105b**.

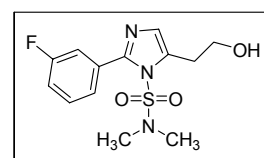
Ausbeute: 1,44 g (4,6 mmol)
farbloser Feststoff
(76 % d. Th.)

M_r = 313,35 Smp.: 103 °C

Elementaranalyse: Ber. C 49,83 H 5,15 N 13,41
Gef. C 49,86 H 5,31 N 13,58

CI-MS: m/z (%): 314 (MH⁺ 100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,53-7,60 (m, 1H, arom.), 7,48-7,45 (m, 3H, arom.), 6,98 (s, 1H, Imi-H), 4,82-4,78 (s, 1H, OH), 3,74-3,70 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 2,97-2,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂), 2,55 (s, 6H, 2 x CH₃)



2-(2-(3-Chlorphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethanol (136)

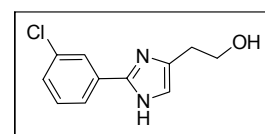
C₁₁H₁₁ClN₂O

Darstellung nach *Huebner* (modifiziert):

100 g Kupfer(II)acetat werden in 500 ml konz. Ammoniak-Lsg (*w* = 25 %) gelöst und gleichzeitig mit 20 g (142 mmol) 3-Chlorbenzaldehyd und 20 g (192 mmol) 1,4-Dihydroxybutan-2-

on, gelöst in 50 ml H₂O, versetzt. Der Ansatz wird unter kräftigem Rühren 2 h auf 95 °C erhitzt und danach über Nacht bei RT stehen gelassen. Das braune Cu(I)-Salz wird abfiltriert, mit H₂O nachgewaschen und im Mörser pulverisiert. Das Salz wird in 100 ml 0,1 M HCl-Lsg. suspendiert und unter Rühren mit H₂S versetzt. Das Gefäß wird verschlossen und die Suspension für weitere 24 h gerührt. Man filtriert den braunen Rückstand über eine Fritte ab, versetzt die Lösung mit verd. NaOH-Lsg. bis zur alkalischen Reaktion und schüttelt viermal mit jeweils 50 ml EtOAc aus. Die vereinigten org. Phasen werden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das LM wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc).

Ausbeute: 12,2 g (55 mmol)
farbloses Öl
(39 % d. Th.)



$M_r = 222,67$

EI-MS: m/z (%): 222 (37) [M⁺], 191 (100), 138 (19)

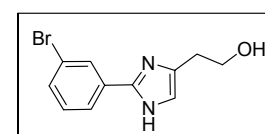
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,36 (s, 1H, Imi-NH, aust.), 7,94-9,2 (m, 1H, arom.), 7,86-7,83 (m, 1H, arom.), 7,47-7,42 (m, 1H, arom.), 7,36-7,33 (m, 1H, arom.), 6,91 (s, 1H, Imi-H), 4,68 (s, 1H, OH), 3,68-3,61 (t, $J = 12,2$ Hz, 2H, CH₂), 2,73-2,68 (t, $J = 13$ Hz, 2H, CH₂)

2-(2-(3-Bromphenyl)-1H-imidazol-4-yl)ethanol (145)

C₁₁H₁₁BrN₂O

Darstellung analog **136** mit 20 g (108 mmol) 3-Brombenzaldehyd.

Ausbeute: 11,8 g (5,3 mmol)
farbloses Öl
(41 % d. Th.)



$M_r = 267,12$

EI-MS: m/z (%): 266 (36) [M⁺], 237 (100), 183 (23), 157 (20)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,37 (s, 1H, Imi-NH, aust.), 7,93-7,92 (m, 1H, arom.), 7,86-7,83 (m, 1H, arom.), 7,47-7,42 (m, 1H, arom.), 7,37-7,33 (m, 1H, arom.), 6,91 (s, 1H, Imi-H), 4,67 (s, 1H, OH), 3,65-3,61 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H, CH₂), 2,72-2,68 (t, $J = 13$ Hz, 2H, CH₂)

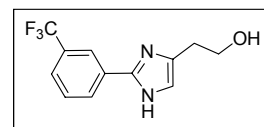
2-(2-(3-(Trifluormethyl)phenyl)-1H-imidazol-4-yl)ethanol (137)

C₁₂H₁₁F₃N₂O

10 mmol des Imidazols **107a** werden in 30 ml abs. THF unter Argon im Trockeneisbad auf -40 °C abgekühlt und langsam mit 6,9 ml (11 mmol) *n*-BuLi versetzt. Man lithiiert für 45 min und tropft dann 11 mmol Trimethylsilylchlorid in 5 ml abs. THF dazu. Man entfernt das

Trockeneisbad und lässt den Ansatz innerhalb von 30 min auf 10 °C erwärmen. Dann wird wieder auf -40 °C abgekühlt und 20 mmol Ethylenoxid in 2 ml THF in einer Portion dazugegeben. Der Ansatz wird über Nacht bei RT gerührt, auf 50 ml 10 %ige Zitronensäurelösung gegossen und 30 min bei RT gerührt. Man alkalisiert mit wässriger KOH und extrahiert viermal mit jeweils 25 ml EtOAc. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom LM befreit. Das Produkt wird sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc).

Ausbeute: 0,49 g (1,9 mmol)
 farbloses Öl
 (19 % d. Th.)



M_r = 256,22

EI-MS: m/z (%): 256 (34) [M⁺], 225 (100), 172 (25), 145 (8)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 7,85-7,84 (m, 1H, arom.), 7,77-7,74 (m, 1H, arom.), 7,43-7,31 (m, 2H, arom.), 6,89 (s, 1H, Imi-H), 3,77-3,73 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H, CH₂), 2,78-2,74 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H, CH₂)

4-(2-Bromethyl)-2-(3-chlorophenyl)-1H-imidazol (148)

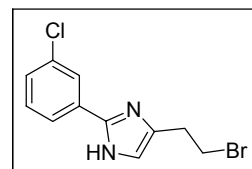
C₁₁H₁₀BrClN₂

5 mmol der Hydroxyethyl-Verbindung **136** wird in 20 ml einer Mischung aus HBr (*w* = 48 %) und Eisessig (Verhältnis 3 + 1) für 6 h zum Sieden erhitzt, auf RT abgekühlt und mit 100 ml H₂O versetzt. Man stellt die Lösung mit NaOH-Lsg. (*w* = 40 %) auf pH 11 ein und schüttelt dreimal mit je 50 ml CH₂Cl₂ aus. Die vereinigten organischen Phasen werden H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom LM befreit. Das Produkt wird sc (SiO₂, LM: EtOAc) gereinigt und direkt weiter umgesetzt.

M_r = 285,57

Ausbeute: 1 g (3,5 mmol)
 farbloses Öl
 (70 % d. Th.)

ES-MS: m/z (%): 286 (MH⁺)



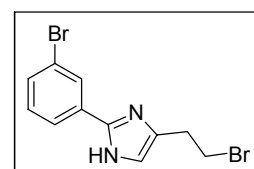
4-(2-Bromethyl)-2-(3-bromophenyl)-1H-imidazol (149)

C₁₁H₁₀Br₂N₂

Darstellung gemäß Verbindung **148** aus **145**.

M_r = 330,02

Ausbeute: 1,2 g (3,6 mmol)



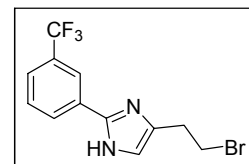
gelbliches Öl

(72 % d. Th.)

ES-MS: m/z (%): 331 (MH⁺)**4-(2-Bromomethyl)-2-(3-(trifluormethyl)phenyl)-1H-imidazol (150)****C₁₂H₁₀BrF₃N₂**Darstellung gemäß Verbindung **148** aus **137**.**M_r** = 319,12**Ausbeute:** 0,83 g (2,6 mmol)

farbloses Öl

(51 % d. Th.)

ES-MS: m/z (%): 320 (MH⁺)**5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäure-dimethylamid (214)****C₂₁H₂₀N₄O₄S** siehe Kapitel 5.6.1**5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-ethyl]-2-(3-methoxyphenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (121b)****C₂₂H₂₂N₄O₅S**Synthese erfolgt gemäß **AAV 3**, ausgehend von 5 mmol**121a**.**Ausbeute:** 1,8 g (4 mmol)

farbloser Feststoff

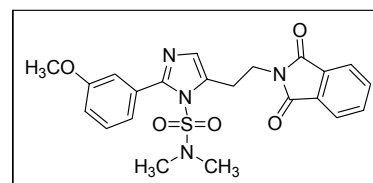
(81 % d. Th.)

M_r = 454,50 Smp.: 148- 150 °C**Elementaranalyse:** Ber. C 58,14 H 4,88 N 12,33

Gef. C 57,92 H 4,97 N 12,25

EI-MS: m/z (%): 346 (100) [MH⁺], 159 (15)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,88-7,82 (m, 4H, arom.), 7,40-7,34 (m, 1H, arom.), 7,08-7,04 (m, 3H, arom.), 6,84 (s, 1H, Imi-H), 3,94-3,90 (t, *J* = 12,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H, CH₃), 3,17-3,13 (t, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,48 (s, 6H, 2 x CH₃)



2-(2-(2-(3-Chlorphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion (138)**C₁₉H₁₄ClN₃O₂**Synthese erfolgt gemäß **AAV 3**, ausgehend von 4 mmol **136**.

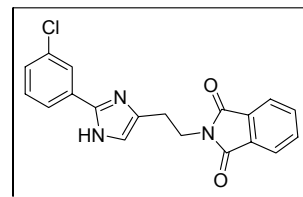
Ausbeute: 1,1 g (3,2 mmol)
 farbloser Feststoff
 (79 % d. Th.)

M_r = 351,79 Smp.: 198 °C

Elementaranalyse: Ber. C 64,87 H 4,01 N 11,94
 Gef. C 64,61 H 3,94 N 12,10

CI-MS: m/z (%): 352 (MH⁺ 100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,38 (s, 1H, Imi-NH), 7,85-7,83 (m, 3H, arom.), 7,67-7,63 (m, 2H, arom.), 7,45-7,42 (m, 3H, arom.), 7,07 (s, 1H, Imi-H), 3,86-3,81 (m, 2H, CH₂), 2,87-2,83 (m, 2H, CH₂)

**2-(2-(2-(3-Bromphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion (146)****C₁₉H₁₄BrN₃O₂**Synthese erfolgt gemäß **AAV 3**, ausgehend von 5 mmol **145**.

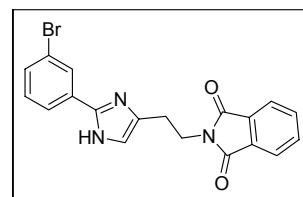
Ausbeute: 1,5 g (3,8 mmol)
 farbloser Feststoff
 (76 % d. Th.)

M_r = 396,24 Smp.: 193 °C

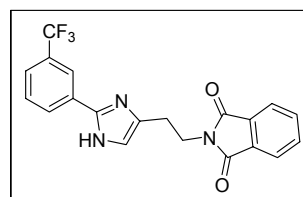
Elementaranalyse: Ber. C 57,59 H 3,56 N 10,60
 Gef. C 57,78 H 3,73 N 10,46

CI-MS: m/z (%): 397 (MH⁺100), 318 (25)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,43 (s, 1H, Imi-H, aust.), 7,88-7,83 (m, 6H, arom.), 7,48-7,45 (m, 1H, arom), 7,35-7,29 (m, 1H, arom.), 3,87-3,82 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂), 2,89-2,87 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂)

**2-(2-(2-(3-(Trifluormethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion (139)****C₂₀H₁₄F₃N₃O₂**Synthese erfolgt gemäß **AAV 3**, ausgehend von 4 mmol **137**.

Ausbeute: 1,1 g (2,8 mmol)
 farbloser Feststoff
 (70 % d. Th.)

M_r = 385,34 Smp.: 218- 220 °C**Elementaranalyse:** Ber. C 62,34 H 3,66 N 10,90

Gef. C 62,17 H 3,78 N 10,79

CI-MS: m/z (%): 386 (MH⁺100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,52 (s, 1H, Imi-NH), 8,12-8,08 (m, 2H, arom.), 7,85-7,82 (m, 4H, arom.), 7,62 (m, 2H, arom.), 7,11 (s, 1H, Imi-H), 3,87-3,85 ((t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 2,87-2,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂)

2-(2-(3-Chlorphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethanamin (140)

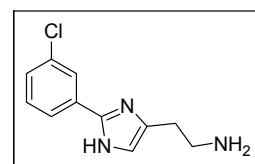
C₁₁H₁₂ClN₃

Abspaltung der *N*-Phthalimid-Schutzgruppe erfolgt gemäß **AAV 4** aus 2 mmol **138**. Das erhaltene Produkt war für die weitere Umsetzung ausreichend sauber.

Ausbeute: 0,35 g (1,6 mmol)
farbloses Öl
(81 % d. Th.)

M_r = 221,69

Analytische Daten entsprechen denen von *Zingel*.^{61b}



2-(2-(3-Bromphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethanamin (147)

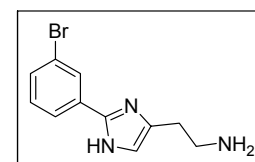
C₁₁H₁₂BrN₃

Abspaltung der *N*-Phthalimid-Schutzgruppe erfolgt gemäß **AAV 4** aus 2 mmol **146**. Das erhaltene Produkt war für die weitere Umsetzung ausreichend sauber.

Ausbeute: 0,32 g (1,2 mmol)
farbloses Öl
(58 % d. Th.)

M_r = 266,14

Analytische Daten entsprechen denen von *Leschke*.^{62b}



2-(2-(3-(Trifluormethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethanamin (141)

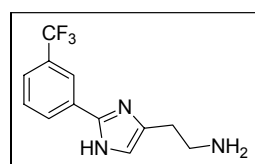
C₁₂H₁₂F₃N₃

Abspaltung der *N*-Phthalimid-Schutzgruppe erfolgt gemäß **AAV 4** aus 2 mmol **139**. Das erhaltene Produkt war für die weitere Umwandlung ausreichend sauber.

Ausbeute: 0,26 g (1 mmol)
farbloses Öl
(50 % d. Th.)

M_r = 255,24

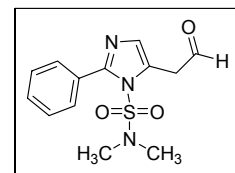
Analytische Daten entsprechen *Leschke*.^{62b}



5-(2-Oxo-ethyl)-2-phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (120)**C₁₃H₁₅N₃O₃S**

Eine Lösung aus 1,51 g (12 mmol) Oxalylchlorid in 30 ml abs. CHCl₃ wird unter Argon auf -60 °C abgekühlt und tropfenweise mit 1,25 g (16 mmol) DMSO versetzt. Man belässt den Ansatz 30 min bei -60 °C und tropft dann eine Lösung aus 2,4 g (8 mmol) 5-(2-Hydroxy-ethyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (**119**) in 5 ml abs. CHCl₃ zu. Man rührt weitere 45 min bei ca -50 °C und gibt dann 2,84 g (27 mmol) NEt₃ dazu. Es wird 60 min bei -55 °C gerührt und dann langsam auf -20 °C erwärmt. Jetzt gibt man 5 g Kieselgel dazu und entfernt das LM bei 0 °C im Vakuum. Das trockene Kieselgel wird auf eine kurze Säule gegeben und das Produkt sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + CH₂Cl₂, 3 + 2). Das Produkt ist äußerst instabil und sollte während der Aufarbeitung nicht über 5-8 °C erwärmt werden.

Ausbeute: 1 g (3,6 mmol)
 farblores, instabiles Harz
 (45 % d. Th.)

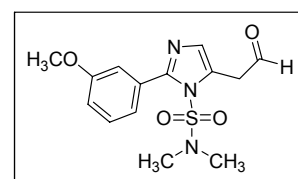
**M_r** = 293,35**ES-MS:** m/z (%): 294 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,78 (s, 1H, CHO), 7,65 – 7,46 (m, 5H, arom.), 6,98 (s, 1H, Imi-H), 2,95 (s, 2H, CH₂), 2,36 (s, 6H, 2 x CH₃)

2-(3-Methoxyphenyl)-5-(2-oxo-ethyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (122a)**C₁₄H₁₇N₃O₄S**

Die Darstellung erfolgt analog **120** aus 4 mmol des entsprechenden Alkohols **121a**.

Ausbeute: 0,52 g (1,6 mmol)
 farblores, instabiles Harz
 (40 % d. Th.)

**M_r** = 323,37**ES-MS:** m/z : 324 (MH⁺)

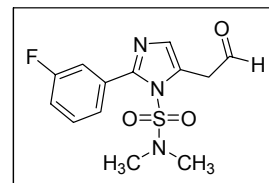
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,68 (s, 1H, CHO), 7,62-7,52 (m, 2H, arom.), 7,43-7,38 (m, 2H, arom.), 7,06 (s, 1H, Imi-H), 4,08 (s, 2H, CH₂), 2,43 (s, 6H, 2 x CH₃)

2-(3-Fluorphenyl)-5-(2-oxo-ethyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (124)**C₁₃H₁₄FN₃O₃S**Die Darstellung erfolgt analog **120** aus 4 mmol des entsprechenden Alkohols **123**.

Ausbeute: 0,47 g (1,5 mmol)
 farbloses, instabiles Harz
 (38 % d. Th.)

M_r = 311,33**ES-MS:** m/z : 312 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,62 (s, 1H, CHO), 7,58-7,51 (m, 2H, arom.), 7,43-7,39 (m, 2H, arom.), 7,06 (s, 1H, Imi-H), 4,07 (s, 2H, CH₂), 2,43 (s, 6H, 2 x CH₃)



5.3.3.2 Einführung der N^α-Methylgruppen durch reduktive Aminierung oder Umsetzung mit gemischtem Anhydrid und nachfolgender Reduktion

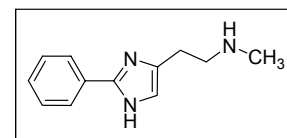
Methyl-[2-(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amin Dihydrogenoxalat (125)**C₁₂H₁₅N₃ x 2(COOH)₂ x 0,5 H₂O**

2 mmol Methyamin werden in 10 ml abs. MeOH unter Argon gelöst und über einen Zeitraum von 60 min unter starkem Rühren langsam mit 0,293 g (1 mmol) **120**, gelöst in 5 ml abs. MeOH, versetzt. Man lässt den Ansatz über Nacht bei RT rühren, gibt 30 ml H₂O und wenig festes K₂CO₃ dazu und schüttelt dreimal mit jeweils 25 ml EtOAc aus. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit H₂O gewaschen und im Vakuum vom LM befreit. Der ölige Rückstand wird in wenig THF aufgenommen, mit 20 ml 2 M HCl versetzt und für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und viermal mit jeweils 20 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und vom LM befreit. Das resultierende Öl wird als Hydrogenoxalat gefällt und zweimal aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0,105 g (0,52 mmol)
 farbloser Feststoff
 (52 % d. Th.)

M_r = 390,34 (Base: 201,27) Smp.: 212- 214 °C**Elementaranalyse:** Ber. C 49,23 H 5,16 N 10,76

Gef. C 49,22 H 5,46 N 10,73

IR (KBr) ν_{max}: 3832, 3399, 2895, 1720, 1635, 1493, 1278, 933, 720 cm⁻¹**ES-MS:** m/z: 202 (MH⁺)

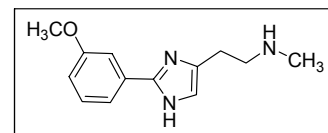
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.96-7.92 (d, 2H, arom.), 7.52-7.36 (m, 3H, arom.), 7.11 (s, 1H, Imi-H), 3.27-3.22 (t, J = 14 Hz, 2H, CH₂), 2.93-2.88 (t, J = 14.1 Hz, 2H, CH₂), 2.62 (s, 3H, CH₃)

2-(2-(3-Methoxyphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-N-methylethanamin Dihydrogenoxalat (126)

C₁₃H₁₇N₃O x (COOH)₂

Darstellung analog **125** mit 1 mmol **122a**.

Ausbeute: 0,16 g (0,69 mmol)
 farbloser Feststoff
 (69 % d. Th.)



M_r = 411,36 (Base: 231,29) Smp.: 195 °C

Elementaranalyse: Ber. C 49,64 H 5,15 N 10,21
 Gef. C 50,01 H 5,38 N 10,33

IR (KBr) ν_{max} : 3399, 2938, 1721, 1605, 1405, 1280, 12343, 721 cm⁻¹

ES-MS: m/z : 232 (MH⁺)

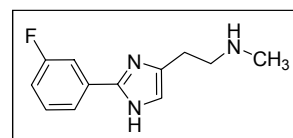
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,96 (s, 1H, arom.), 7,82-7,80 (m, 1H, arom.), 7,55-7,51 (m, 2H, arom.), 7,24 (s, 1H, Imi-H), 3,81-3,77 (t, J = 14,2 Hz, 2H, CH₂), 3,06-3,02 (t, J = 14 Hz, 2H, CH₂), 2,68 (s, 3H, CH₃)

2-(2-(3-Fluorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-N-methylethanamin Dihydrogenoxalat (127)

C₁₂H₁₄FN₃

Darstellung analog **125** mit 1 mmol **124**.

Ausbeute: 0,12 g (0,55 mmol)
 farbloser Feststoff
 (55 % d. Th.)



M_r = 399,33 (Base: 219,26) Smp.: 182 °C

IR (KBr) ν_{max} : 3735, 3423, 2910, 1721, 1653, 1403, 1216, 721 cm⁻¹

EI-MS: m/z (%): 219 (3) [M⁺], 176 (100), 122 (12)

HR-MS (PI-EIMS) theor.: 219,1172, gef.: 219,1171

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,24 (s, 1H, arom.), 8,15-8,13 (m, 1H, arom.), 7,76-7,72 (m, 2H, arom.), 7,27 (s, 1H, Imi-H), 3,37-3,35 (t, J = 14,2 Hz, 2H, CH₂), 3,10-3,06 (t, J = 14 Hz, 2H, CH₂), 2,75 (s, 3H, CH₃)

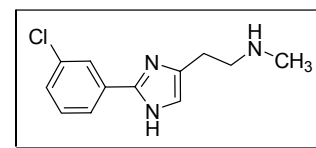
2-(2-(3-Chlorphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-methylethanamin Dihydrogenoxalat (130)**C₁₂H₁₄ClN₃ x 2(COOH)₂**

Bei 0 °C und unter Argon wird zu 0,87 ml (9,23 mmol) Essigsäureanhydrid tropfenweise konz. Ameisensäure (0,43 ml, 11,36 mmol) zugegeben. Danach wird für 2 h auf 50-60 °C erwärmt. Die Mischung wird wiederum auf 0 °C abgekühlt, mit 10 ml abs. THF verdünnt und mit *m*-Chlor-2-Phenylhistamin (550 mg, 2,5 mmol), gelöst in 7 ml abs. THF, versetzt.

Die Reaktion ist nach ca. 30 min abgeschlossen (DC-Kontrolle). Die Lösung wird mit verdünnter NaOH auf pH 8 eingestellt und mit EtOAc ausgeschüttelt (3 x 20 ml). Das LM wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum abgezogen. Das Produkt wird im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Das formylierte Histamin wird schließlich in 10 ml abs. THF gelöst und langsam in eine eisgekühlte Lösung von 3 mmol LiAlH₄ in THF getropft. Man lässt für weitere 5 h bei RT rühren, zerstört das überschüssige Alanat mit Eiswasser und schüttelt mit EtOAc aus (3 x 20 ml). Das LM wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum abgezogen, das Produkt so gereinigt (EtOAc + MeOH + NH₃aq, 9 + 1 + 0,5) und als Oxalatsalz gefällt.

Ausbeute: 0,40 g (1,7 mmol)
 farbloser Feststoff
 (68 % d. Th. über zwei Schritte)



M_r = 415,78 (Base: 235,71) Smp.: 207 °C

HR-MS (PI-EIMS) theor.: 235,0876, gef.: 235,0871

EI-MS: m/z (%): 235 (3) [M⁺], 191 (100), 158 (14), 137 (9), 104 (7)

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 7,73 (s, 1H, arom.), 7,64-7,62 (m, 1H, arom.), 7,57-7,47 (m, 2H, arom.), 7,32 (s, 1H, Imi-H), 3,33-3,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 3,13-3,11 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 2,65 (s, 3H, CH₃)

5.3.3.3 2-Phenylhistamine mit *N*^α-4-Imidazolylethyl-Substitution**2-(1*H*-Imidazol-4-yl)-*N*-(2-(2-phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)ethanamin****Trihydrogenoxalat (131)****C₁₆H₁₉N₅ x 3 (COOH)₂**

2 mmol Histamin-Base werden in 10 ml abs. MeOH unter Argon gelöst und über einen Zeitraum von 60 min unter starkem Rühren langsam mit 0,293 g (1 mmol) **120**, gelöst in 5 ml abs. MeOH, versetzt. Man lässt den Ansatz über Nacht bei RT rühren, gibt 30 ml H₂O und wenig festes K₂CO₃ dazu und schüttelt dreimal mit jeweils 25 ml EtOAc aus. Die vereinigten

org. Phasen werden zweimal mit H₂O gewaschen und im Vakuum vom LM befreit. Der ölige Rückstand wird in wenig THF aufgenommen, mit 20 ml 2 M HCl versetzt und für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und viermal mit jeweils 20 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und vom LM befreit. Das resultierende Öl wird als Hydrogenoxalat gefällt und zweimal aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0,17 g (0,6 mmol)
farbloser Feststoff
(60 % d. Th.)

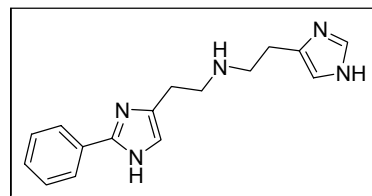
M_r = 551,15 (Base: 281,36) Smp.: 181 °C

Elementaranalyse: Ber. C 47,92 H 4,57 N 12,70
Gef. C 48,30 H 4,69 N 13,01

IR (KBr) v_{max}: 3860, 3783, 3415, 2783, 1956, 1718, 1602, 1493, 1296, 754 cm⁻¹

ES-MS: m/z: 282 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,54 (s, 1H, arom.), 8,07 (s, 1H, arom.), 7,97-7,95 (m, 1H, arom.), 7,89-7,87 (m, 1H, arom.), 7,71 (s, 1H, arom.), 7,35-7,26 (m, 2H, arom.), 3,37-3,22 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,14-3,12 (m, 4H, 2 x CH₂)



N-(2-(2-(3-Methoxyphenyl)-1H-imidazol-4-yl)ethyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)ethanamin

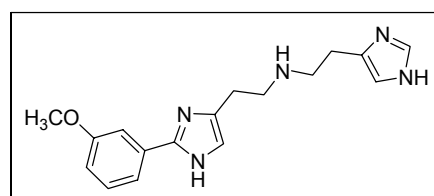
Trihydrogenoxalat (132)

C₁₇H₂₁N₅O x 3 (COOH)₂

Darstellung analog **131** mit 1 mmol **122a**.

Ausbeute: 0,174 g (0,56 mmol)
farbloser Feststoff
(56 % d. Th.)

M_r = 581,49 (Base: 311,38) Smp.: 182 °C



Elementaranalyse: Ber. C 47,51 H 4,68 N 12,04
Gef. C 47,81 H 4,88 N 12,44

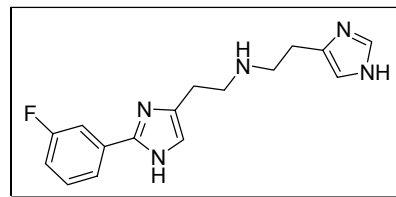
IR (KBr) v_{max}: 3670, 3398, 3007, 1722, 1617, 1404, 1280, 1043, 835, 720 cm⁻¹

ES-MS: m/z: 312 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 8,52 (s, 1H, arom.), 7,43-7,41 (m, 1H, arom.), 7,31-7,25 (m, 3H, arom.), 7,14-7,11 (m, 2H, arom.), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,38-3,31 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,13-3,06 (m, 4H, 2 x CH₂)

N*-(2-(2-(3-Fluorphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethanamin*Trihydrogenoxalat (133)****C₁₆H₁₈FN₅ x (COOH)₂**Darstellung analog **131** mit 1 mmol **124**.

Ausbeute: 0,212 g (0,71 mmol)
 farbloser Feststoff
 (71 % d. Th.)

**M_r** = 569,45 (Base: 299,35) Smp.: 184 °C**IR (KBr) ν_{max}:** 3743, 3031, 1701, 1616, 1404, 1279, 756 cm⁻¹**ES-MS:** m/z: 300 (MH⁺)**HR-MS (PI-EIMS)** theor.: 300,1624, gef.: 300,1623

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 8,53-8,52 (s, 1H, arom.), 7,54-7,42 (m, 3H, arom.), 7,34-7,25 (m, 3H, arom.), 3,36-3,34 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,11-3,09 (m, 4H, 2 x CH₂)

N*-(2-(2-(3-Chlorphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethanamin*Trihydrogenoxalat (151)****C₁₆H₁₈ClN₅ x 3 (COOH)₂**

2 mmol Histamin-Base werden in einer Mischung aus 3 ml H₂O und 7 ml EtOH gelöst und mit 1 g K₂CO₃ sowie einer katalytischen Menge KI versetzt. Man erhitzt den Ansatz für 15 min auf 60-70 °C und gibt dann portionsweise über einen Zeitraum von 30 min 1 mmol von der entsprechenden 2-Bromethyl-Verbindung **148** dazu. Der Ansatz wird für weitere 8 h bei 70 °C gerührt, auf 20 ml H₂O gegossen und dreimal mit jeweils 20 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das LM im Vakuum abgezogen. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC.

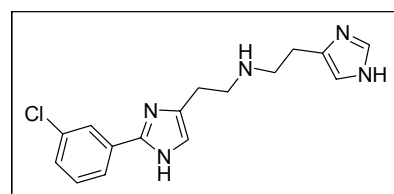
Ausbeute: 0,23 g (0,39 mmol)
 farbloser Feststoff
 (39 % d. Th.)

M_r = 585,91 (Base:315,80) Smp.: 201 °C

EI-MS: m/z (%): 315 (1) [M⁺], 234 (31), 205 (13), 192 (19), 124 (100), 95 (27)

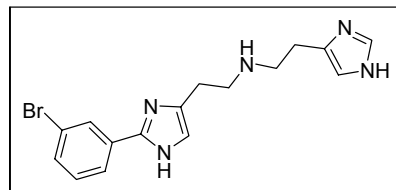
HR-MS (PI-EIMS) theor.: 315,1251, gef.: 315,1245

¹H-NMR (300 MHz, D₂O, MeOD): δ 7,59 (s, 1H, arom.), 6,82 (s, 1H, arom.), 6,62-6,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, arom.), 6,38-6,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, arom.), 6,27 (t, 1H, arom.), 6,25 (s, 1H, arom.), 6,19 (s, 1H, arom.), 2,49-2,47 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,29-2,24 (m, 4H, 2 x CH₂)



N*-(2-(2-(3-Bromphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethanamin*Trihydrogenoxalat (152)****C₁₆H₁₈BrN₅ x 3 (COOH)₂**Darstellung analog **151** mit 1 mmol **149**.

Ausbeute: 0,38 g (0,6 mmol)
 farbloser Feststoff
 (60 % d. Th.)

**M_r** = 630,36 (Base: 360,25) Smp.: 185 °C

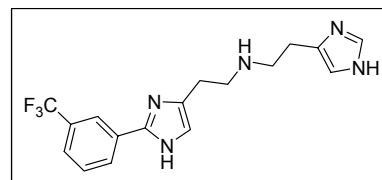
EI-MS: m/z (%): 360 (1) [M⁺], 280 (23), 248 (30), 211 (12), 198 (24), 124 (100), 86 (15)

HR-MS (PI-EIMS) theor.: 359,0745, gef.: 359,0744

¹H-NMR (300 MHz, D₂O, MeOD): δ 7,68 (s, 1H, arom.), 7,11 (s, 1H, arom.), 6,91-6,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H, arom.), 6,76-6,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H, arom.), 6,57 (t, 1H, arom.), 6,45 (s, 1H, arom.), 6,36 (s, 1H, arom.), 2,48-2,46 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,26-2,23 (m, 4H, 2 x CH₂)

N*-(2-(2-(3-(Trifluormethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethanamin Trihydrogenoxalat (153)*C₁₇H₁₈F₃N₅ x 3 (COOH)₂**Darstellung analog **151** mit 0,8 mmol **150**. Reinigung erfolgt mittels präoperativer HPLC.

Ausbeute: 0,16 g (0,26 mmol)
 farbloser Feststoff
 (32 % d. Th.)

**M_r** = 619,46 (Base: 349,35) Smp.: 212 °C

EI-MS: m/z (%): 349 (1) [M⁺], 268 (54), 239 (24), 226 (28), 172 (11), 124 (100), 95 (26)

HR-MS (PI-EIMS) theor.: 349,1514, gef.: 349,1506

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,55 (s, 1H, arom.), 8,08-7,90 (m, 3H, arom.), 7,87 (m, 1H, arom.), 7,36-7,27 (m, 2H, arom.), 3,36-3,23 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,15-3,11 (m, 4H, 2 x CH₂)

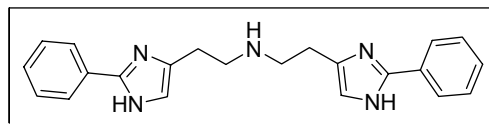
5.3.3.4 Darstellung dimerer 2-Phenylhistamine mittels reduktiver Aminierung

Bis-[2-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-ethyl]-amin Trihydrogenoxalat (**156**)

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5 \times 3(\text{COOH})_2$

1,8 mmol 2-Phenylhistamin **209c** werden in 15 ml abs. MeOH vorgelegt und unter starkem Rühren über einen Zeitraum von 60 min mit 350 mg (1,2 mmol) **120** versetzt. Aufarbeitung und Schutzgruppenabspaltung siehe **151**.

Ausbeute: 0,51 g (0,82 mmol)
 farbloser Feststoff
 (68 % d. Th.)



$M_r = 627,56$ (Base: 357,45) Smp.: 218- 220 °C

IR (KBr) ν_{max} : 3431, 2772, 1720, 1600, 1491, 1220, 774 cm^{-1}

EI-MS: m/z (%): 357 (5) [M^+], 200 (100), 171 (25), 158 (24), 104 (12)

HR-MS (PI-EIMS) theor.: 357,1953, gef.: 357,1944

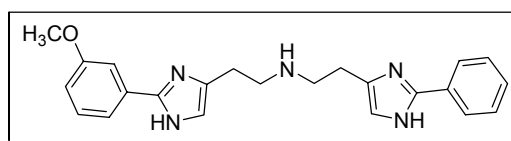
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ 7,42 (m, 4H, arom.), 7,33-7,31 (m, 2H, arom.), 7,29-7,25 (m, 4H, arom.), 6,81 (s, 2H, Imi-H), 2,89-2,87 (m, 4H, 2 x CH_2), 2,69-2,66 (m, 4H, 2 x CH_2)

N-(2-(2-(3-Methoxyphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-2-(2-phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)ethanamin Trihydrogenoxalat (**157**)

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \times 3(\text{COOH})_2$

Darstellung analog **156** mit 1,8 mmol **122b** und 1,2 mmol **120**.

Ausbeute: 0,59 g (0,9 mmol)
 farbloser Feststoff
 (75 % d. Th.)



$M_r = 657,58$ (Base: 387,48) Smp.: 200- 202 °C

IR (KBr) ν_{max} : 3822, 2978, 1777, 1658, 1495, 1241, 767 cm^{-1}

EI-MS: m/z (%): 387 (8) [M^+], 228 (100), 200 (45), 188 (56), 158 (19), 104 (9)

HR-MS (PI-EIMS) theor.: 387,2059, gef.: 387,2050

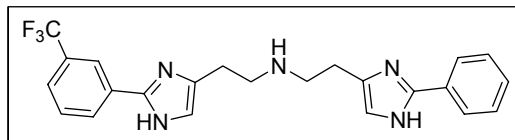
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7,65-7,62 (m, 4H, arom.), 7,48-7,46 (m, 2H, arom.), 7,32-7,28 (m, 3H, arom.), 6,83 (s, 2H, Imi-H), 3,66 (s, 3H, OCH_3), 2,85-2,83 (m, 4H, 2 x CH_2), 2,62-2,60 (m, 4H, 2 x CH_2)

***N*-(2-(2-(3-(Trifluormethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-2-(2-phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)ethanamine (158)**

C₂₃H₂₂F₃N₅ x 3(COOH)₂

Darstellung analog **156** mit 1,5 mmol **141** und 1 mmol **120**.

Ausbeute: 0,37 g (0,53 mmol)
 farbloser Feststoff
 (53 % d. Th.)



M_r = 695,55 (Base: 425,45) Smp.: 210 °C

IR (KBr) ν_{max}: 3354, 2997, 1876, 1622, 1498, 1224, 863, 791 cm⁻¹

EI-MS: m/z (%): 425 (6) [M⁺], 268 (80), 266 (80), 239 (23), 226 (88), 200 (100), 171 (32), 158 (58), 104 (18)

HR-MS (PI-EIMS) theor.: 425,1827, gef.: 425,1816

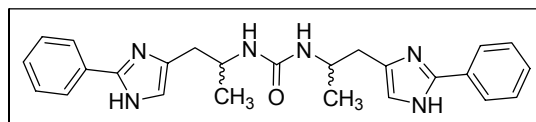
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,46-7,44 (m, 4H, arom.), 7,32-7,30 (m, 2H, arom.), 7,28-7,25 (m, 3H, arom.), 6,79 (s, 2H, Imi-H), 2,93-2,90 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,72-2,69 (m, 4H, 2 x CH₂)

1,3-Bis(1-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)propan-2-yl)-harnstoff (235)

C₂₅H₂₈N₆O

1 g (4,5 mmol) α-Methyl-2-Phenylhistamin werden zusammen mit 5,5 mmol CDI in 30 ml trockenem CHCl₃ gelöst und für 3 h refluxiert. Man entfernt das LM im Vakuum und kristallisiert das entstandene Produkt aus EtOH um.

Ausbeute: 1,7 g (4 mmol)
 farbloser Feststoff
 (88 % d. Th.)



M_r = 428,53 Smp.: 199-201 °C

IR (KBr) ν_{max}: 3767, 3629, 2971, 1629, 1551, 1257, 1136, 775 cm⁻¹

ES-MS: m/z: 429 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,20 (s, 2H, 2 x Imid-NH, aust.), 7,91-7,89 (m, 4H, arom.), 7,40-7,38 (m, 4H, arom.), 7,31-7,29 (m, 2H, arom.), 6,85 (s, 2H, 2 x Imi-H), 5,78-5,76 (d, *J* = 8 Hz, 2H, 2 x NH, aust.), 3,92-3,87 (m, 2H, 2 x CH), 2,73-2,70 (m, 2H, CH₂), 2,69-2,66 (m, 2H, CH₂)

5-(2-Iodpropyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (154a)**C₁₄H₁₈IN₃O₂S**

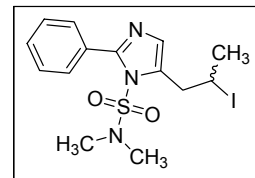
Darstellung analog Verbindung 2 (1-Iod-3,3-diphenylpropan) mit 6 mmol racemischem 5-(2-Hydroxy-propyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid **102c**.

Ausbeute: 2,3 g (5,5 mmol)
gelblicher, instabiler Schaum
(92 % d. Th.)

M_r = 419,28 Smp.: 52 °C

EI-MS: m/z (%): 419 (31) [M⁺], 292 (43), 184 (100), 157 (19), 104 (5), 80 (30)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 7,56-7,53 (m, 2H, arom.), 7,48-7,46 (m, 3H, arom.), 6,96 (s, 1H, Imi-H), 4,54-4,49 (m, 1H, CH), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,43 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,96-1,93 (d, 3H, CH₃)

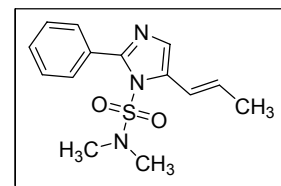
**trans-2-Phenyl-5-propenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (155)****C₁₄H₁₇N₃O₂S (Nebenprodukt)**

Ausbeute: 2 g (7 mmol)
farbloser Feststoff
(70 % d. Th.)

M_r = 291,37 Smp.: 188 °C

ES-MS: m/z : 292 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,51-7,41 (m, 5H, arom.), 7,25 (s, 1H, Imi-H), 6,59-6,53 (d, *J* = 15,7 Hz, 2H, CH₂), 6,22-6,17 (m, *J* = 15,7 Hz, 2H, CH₂), 2,55 (d, 6H, 2 x CH₃)



5.4 Synthese der 2-Methyl-imidazolypropylguanidin-Derivate

5.4.1 Darstellung von Synthon B ausgehend von Urocaninsäure

Die Synthese geht von 3-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propan-1-ol (**Synthon A**) aus, das in vier Schritten nach Stark¹⁷⁵ aus Urocaninsäure gewonnen werden kann.

4-[3-(*tert*-Butyldimethyl-silanyloxy)-propyl]-1-trityl-1*H*-imidazol (159)

C₃₇H₄₂N₂OSi

18,4 g (50 mmol) **Synthon A** werden zusammen mit 500 mg DMAP und 7,5 g (50 mmol) Tetrabutyltrimethylsilylchlorid (TBDMS-Cl) in 300 ml trockenem THF gelöst und unter ständigem Rühren tropfenweise mit 10,1 g (100 mmol) Triethylamin versetzt. Man lässt für weitere 5-6 h bei RT rühren (DC-Kontrolle), zieht das LM im Vakuum ab, versetzt mit 200 ml H₂O und schüttelt viermal mit je 100 ml CH₂Cl₂ aus. Die org. Phase wird zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wird sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc).

Ausbeute: 21,7g (47,5 mmol)

farbloser Feststoff

(95 % d. Th.)

M_r = 482,73

Smp.: 142-143 °C

Elementaranalyse:

Ber. C 77,13 H 7,93 N 5,80

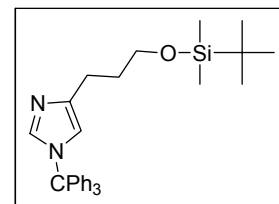
Gef. C 77,18 H 8,14 N 5,56

ES-MS

m/z (%): 483 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO):

δ 7,50-7,48 (m, 9H, arom.), 7,10-7,06 (m, 6H, arom.), 6,36 (s, 1H, Imi-H), 3,57-3,55 (t, 2H, CH₂), 2,46-2,44 (t, 2H, CH₂), 1,76-1,74 (m, 2H, CH₂), 0,84 (s, 9H, 3 x CH₃), 0,00 (s, 6H, 2 x CH₃)



4-[3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-propyl]-2-methyl-1-trityl-1*H*-imidazol (160)

C₃₂H₄₀N₂OSi

4,82 g (10 mmol) **159** werden unter Argonatmosphäre in 40 ml abs. THF gelöst, auf 0 °C abgekühlt und langsam mit einer Mischung aus 6,9 ml (11 mmol) *n*-BuLi und 3 ml TMEDA versetzt. Man lässt den Ansatz für 1 h bei 0 °C rühren und gibt dann 1,56 g (11 mmol) Iodmethan in einer Portion dazu. Nach 12-stündigem Rühren bei RT wird die Lösung in 250 ml H₂O gegossen und dreimal mit 75 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die org. Phase wird zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Produkt wird

mittels sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + CH₃CN 5 + 1). Das resultierende Öl wird mit CH₃CN zu einem wachsartigen Feststoff ausgerührt.

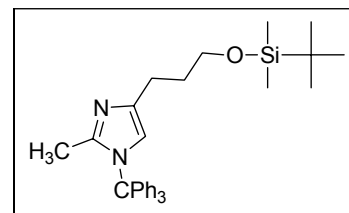
Ausbeute: 4,2 g (8,5 mmol)
 farblose, halbfeste Masse
 (85 % d. Th.)

M_r = 496,76

Elementaranalyse: Ber. C 77,37 H 8,12 N 5,64
 Gef. C 77,46 H 8,17 N 5,41

ES-MS: m/z : 497 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,51-7,48 (m, 9H, arom.), 7,10-7,08 (m, 6H, arom.), 6,38 (s, 1H, Imi-H), 3,57-3,54 (t, 2H, CH₂), 2,46-2,43 (t, 2H, CH₂), 1,78-1,76 (m, 2H, CH₂), 1,50 (s, 3H, CH₃), 0,83 (s, 9H, 3 x CH₃), 0,00 (s, 6H, 2 x CH₃)



3-(2-Methyl-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-propan-1-ol (Synthon B, 161)

C₂₆H₂₆N₂O

1,5 g (3 mmol) **160** werden in 40 ml abs. THF gelöst, mit 4 g Molekularsieb 4 Å versetzt und dann unter Rühren bei RT mit ca. 3 g Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) versetzt. Man lässt zur Vervollständigung der Reaktion für weitere 1,5 h rühren, gießt dann in 75 ml H₂O und schüttelt dreimal mit 40 ml EtOAc aus. Das org. LM wird zweimal mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das LM wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + MeOH 0 – 5 %).

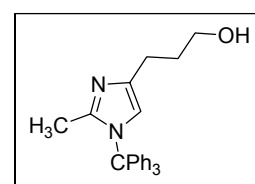
Ausbeute: 1,1 g (2,9 mmol)
 farbloser Feststoff
 (96 % d. Th.)

M_r = 382,50 Smp.: 139 °C

Elementaranalyse: Ber. C 81,64 H 6,85 N 7,32
 Gef. C 81,69 H 6,84 N 7,44

ES-MS: m/z: 383 (MH⁺), 242 (CPh₃⁺)

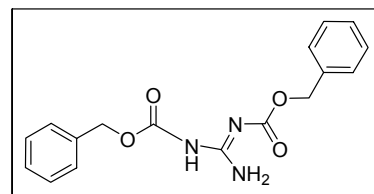
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,49-7,41 (m, 9H, arom.), 7,12-7,01 (m, 6H, arom.) , 6,31 (s, 1H, Imi-H), 4,55-4,52 (s, 1H, OH, aust.), 3,40-3,33 (m, 2H, CH₂), 2,42-2,39 (t, 2H, CH₂), 1,71-1,67 (m, 2H, CH₂), 1,46 (s, 3H, CH₃)



5.4.2 Darstellung des 2-Methyl-imidazolylguanidins

N,N'-bis(Cbz)-guanidin (**162**)

Darstellung und analytische Daten analog *Feichtinger*.¹⁷⁷



N-[3-(2-Methyl-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propyl]-*N,N'*-bis-(Cbz)-guanidin (**163**)

C₄₃H₄₁N₅O₄

2,00 g (5,2 mmol) **Synthon B** und 1,7 g (5,2 mmol) *N, N'*-bis-(Cbz)-guanidin (**162**) werden unter N₂ in 20 ml trockenem THF gelöst und mit 1,3 g (5,2 mmol) TPP versetzt. Man kühlt auf 0 °C herab und tropft langsam 5,5 mmol DEAD dazu. Der Ansatz wird auf RT erwärmt und 12 h gerührt. Man gibt den Ansatz auf 100 ml H₂O und schüttelt viermal mit 20 ml EtOAc aus. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom LM befreit. Der Rückstand wird sc gereinigt (SiO₂, LM: PE + EtOAc 6 + 4).

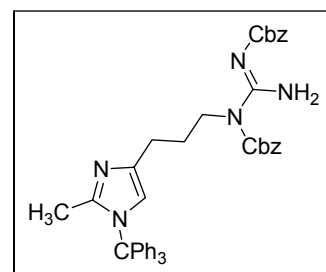
Ausbeute: 2,6 g (3,8 mmol)
halbfeste Masse
(74 % d. Th.)

M_r = 691,82 Smp.: 147-149 °C

IR (KBr) ν_{max}: 3399, 3288, 3032, 2928, 1725, 1652,
1621, 1496, 1242, 752 cm⁻¹

ES-MS: m/z (%): 692 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,21-7,46 (m, 10H, Cbz-Ph), 7,01-7,12 (m, 15H, CPh₃), 6,37 (s, 1H, Im-5-H); 5,19-5,03 (m, 4H, Cbz-OCH₂), 3,87 (t, 2H, Im-CH₂CH₂CH₂), 2,31 (t, 2H, Im-CH₂CH₂CH₂), 1,76 (m, 2H, Im-CH₂CH₂CH₂), 1,42 (s, 3H, Im-CH₃)



N-[3-(2-Methyl-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidin (**164**)

C₂₇H₂₉N₅

2,3 g (3,3 mmol) (*N*-[3-(2-Methyl-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propyl]-*N,N'*-bis-(Cbz)-guanidin (**163**) wird in 10 ml abs. MeOH gelöst und mit 500 mg Pd/Kohle (10 % Pd/C) versetzt. Man hydriert dann im Autoklaven für 10h bei RT unter erhöhtem Druck (10 bar). Nach

Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Suspension über Celite® filtriert und vom LM befreit. Das Produkt kann ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden.

Ausbeute: 1,36 g (3,2 mmol)

farbloser Schaum

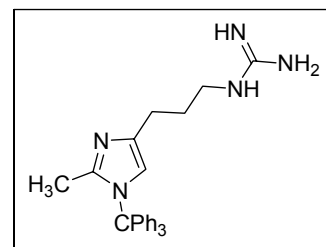
(98 % d. Th.)

$M_r = 423,55$

Smp.: 151-152 °C

HR-MS: theor.: 424,2501, gef.: 424,2503

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54-7,42 (m, 15H, CPh_3), 6,51 (s, 1H, Im-5-H), 3,20-3,18 (t, 2H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,52-2,50 (t, 2H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,76-1,73 (m, 2H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,52 (s, 3H, Im- CH_3)



***N*-[3-(2-Methyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidin-Trifluoracetat (165)**

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_5 \times 2 \text{CF}_3\text{COOH}$

In 5 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 werden 250 mg (0,6 mmol) *N*-[3-(2-Methyl-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidin **164** gelöst und tropfenweise mit 2 ml Trifluoressigsäure versetzt. Der Ansatz wird unter N_2 für 10 h bei RT gerührt. Danach wird das LM und die überschüssige Säure im Vakuum entfernt und die resultierende weiße Masse mehrmals mit je 1-2 ml Diethylether ausgerührt. Die Etherphase wird verworfen und der Rückstand nach dem Trocknen nochmals mit 1,5 ml einer Mischung aus Diethylether und CH_2Cl_2 (8 + 2), der einige Tropfen konz. Trifluoressigsäure zugesetzt sind, gerührt. Das Produkt wird durch vorsichtiges Abdekantieren von der org. Phase befreit und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,23 g (0,56 mmol)

farbloser, stark hygroskopischer Schaum

(93 % d. Th.)

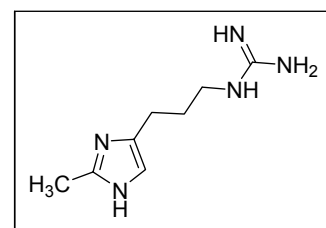
$M_r = 409,28$ (Base: 181,23) Smp.: 131 °C

IR (KBr) ν_{max} : 3203, 2941, 2761, 1689, 1558, 1478, 1206, 723 cm^{-1}

EI-MS: m/z (%): 181 (25) [M^{+}], 109 (100), 86 (35), 73 (30)

HR-MS (PI-MS): theor.: 181,1327, gef.: 181,1324

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ 6,55-6,54 (s, 1H, Imi-H), 3,23-3,20 (t, 2H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,51-2,49 (t, 2H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,76-1,73 (m, 2H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,53 (s, 3H, Im- CH_3)



5.4.3 Synthese der Acylguanidin-Endverbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 12**):

Darstellung der Trityl-geschützten Acylguanidine.

In einem 5 ml-Kolben werden unter Argon 846 mg (2 mmol) und 160 mg (2,2 mmol) NaH (Suspension 60 % in Mineralöl) eingewogen und mit 5 ml wasserfreiem DMF versetzt. Der Ansatz wird für 30 min bei 50 °C gerührt.

In einem weiteren Kolben werden unter Argon 1 mmol der entsprechenden Carbonsäure und 360 mg (2,2 mmol) CDI eingewogen und unter Argon in 5 ml wasserfreiem DMF gelöst. Es wird für 1 h bei RT gerührt.

Danach werden beide Lösungen vereinigt und für weitere 60 min bei RT gerührt. Man destilliert das LM ab, versetzt den Ansatz mit 25 ml H₂O und extrahiert 3 bis 4-mal mit jeweils 10 ml EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Produkt wird sc gereinigt (SiO₂, LM: CH₂Cl₂ + MeOH + NEt₃ 8,5 + 1 + 0,5).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 13**):

Darstellung der ungeschützten Acylguanidine

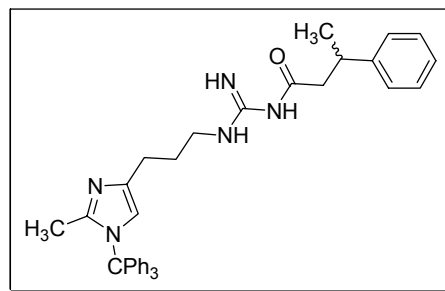
Die Trityl-geschützten Acylguanidine werden in 8 ml absolutem CH₂Cl₂ gelöst und tropfenweise mit 4 ml konzentrierter Trifluoressigsäure versetzt. Der Ansatz wird für 12 h bei RT gerührt und nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle) im Vakuum vom LM befreit. Zum Rückstand wird 10 ml 0,1M NaOH gegeben und viermal mit je 10 ml EtOAc ausgeschüttelt. Nach Entfernung des LM wird der Rückstand sc gereinigt (SiO₂, LM: CH₂Cl₂ + MeOH + NH₃ 8,5 + 1 + 0,5 → 7 + 2 + 1). Die erhaltenen Öle werden in einer Mischung aus wasserfreiem EtOH und Diethylether aufgenommen und als Hydrogenoxalate gefällt.

***N*-[3-(2-Methyl-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propyl]-*N*-(3-phenyl-butyryl)-guanidin (167a)**

C₃₇H₃₉N₅O

Darstellung nach **AAV 12**.

Ausbeute: 0,9 g (1,6 mmol)
 farblores Harz
 (80 % d. Th.)
M_r = 569,74 Smp.: 58 °C
ES-MS: m/z : 570 (MH⁺)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (s, 1H, arom.), 7,38-7,31 (m, 10H, arom.), 7,28-7,22 (m, 5H, arom.), 7,18-7,09 (m, 4H), 6,37 (s, 1H, Imi-H), 3,36-3,30 (m, 3H), 2,75-2,53 (m, 2H), 2,51-2,45 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,55 (s, 3H, CH₃), 1,26-1,24 (d, 3H)

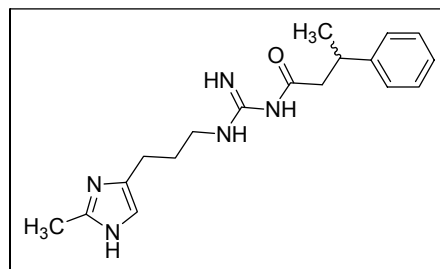
***N*-[3-(2-Methyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propyl]-*N'*-(3-phenyl-butyl)-guanidin**

Dihydrogenoxalat (167b)

C₁₈H₂₅N₅O x 2 (COOH)₂

Darstellung nach **AAV 13** mit 1 mmol **167a**.

Ausbeute: 0,46 g (0,9 mmol)
 farbloser, hygroskopischer
 Schaum
 (91 % d. Th.)



M_r = 507,49 (Base: 327,42) Smp.: 121 °C

IR (KBr) ν_{max}: 3740, 3153, 1685, 1634, 1505, 1404, 1208, 721 cm⁻¹

ES-MS: m/z : 328 (MH⁺)

HR-MS (PI-MS): theor.: 327,2059 gef.: 327, 2057

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,43 (s, 1H, *NH*-CO), 7,39-7,20 (m, 5H, arom.), 3,25 (m, 3H, Im-CH₂CH₂CH₂, CHCH₃), 2,77-2,58 (m, 4H, Im-CH₂CH₂CH₂, CO-CH₂), 2,51 (s, 3H, Im-CH₃), 1,82 (m, 2H, Im-CH₂CH₂CH₂), 1,24 (d, 3H, J=6,9, CH-CH₃)

***N*-(3-Cyclohexyl-butyl)-*N'*-[3-(2-methyl-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidin (168a)**

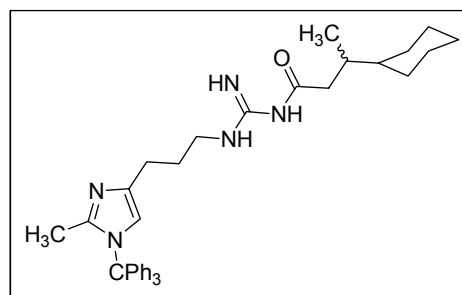
C₃₇H₄₅N₅O

Darstellung nach **AAV 12**.

Ausbeute: 1,0 g (1,7 mmol)
 farbloser, zäher Schaum
 (84 % d. Th.)

M_r = 575,79 Smp.: 68 °C

ES-MS: m/z: 576 (MH⁺)



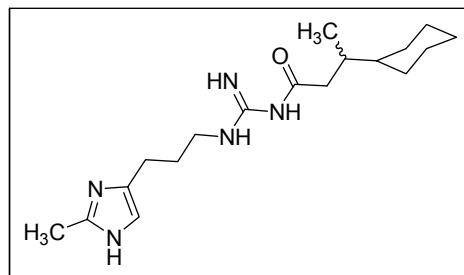
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,95 (s, 1H, arom.), 7,41-7,35 (m, 9H, arom.), 7,06-7,03 (m, 5H, arom.), 6,36 (s, 1H, Imi-H), 3,25 (m, 2H), 2,89 (t, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,40-2,36 (t, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,83-1,56 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,17-0,92 (m, 5H), 0,77-0,75 (d, 3H)

N*-(3-Cyclohexyl-butyl)-*N'*-[3-(2-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidin*Dihydrogenoxalat (168b)****C₁₈H₃₁N₅O x 2 (COOH)₂**Darstellung nach **AAV 13** mit 1,2 mmol **168a**.

Ausbeute: 0,55 g (1,07 mmol)
 farbloser, hygroskopischer
 Schaum
 (89 % d. Th.)

M_r = 513,54 (Base: 333,47) Smp.: 115 °C**ES-MS:** m/z: 334 (MH⁺)**HR-MS (PI-MS):** theor.: 333,2529, gef.: 333,2527

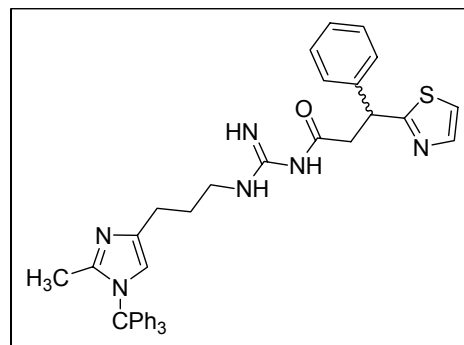
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,15 (s, 1H, Im-H), 3,31 (t, 2H, *J* = 7,0, Im-CH₂CH₂CH₂), 2,77 (t, 2H, *J* = 7,4, Im-CH₂CH₂CH₂), 2,60 (s, 3H, Im-CH₃), 2,55 (dd, 1H, *J* = 15,1, *J* = 5,1, CHH_b), 2,29 (dd, 1H, *J* = 15,3, *J* = 9,0, CH_aH), 2,02-1,88 (m, 3H, Im-CH₂CH₂CH₂, CH₃CH), 1,77-1,63 (m, 6H, cHex-CH₂, cHex-CH), 1,26-1,06 (m, 6H, cHex-CH₂), 0,91-0,89 (d, 1H, *J* = 6,9, CHCH₃)

***N*-[3-(Thiazol-2-yl)-3-phenyl-propionyl]-*N'*-[3-(2-methyl-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidin (169a)****C₃₉H₃₈N₆OS**Darstellung nach **AAV 12**.

Ausbeute: 1,09 g (1,7 mmol)
 farbloser Feststoff
 (82 % d. Th.)

M_r = 638,82 Smp.: 59 °C**ES-MS:** m/z: 639 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,95 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,42-7,27 (m, 12H, arom.), 7,06-7,03 (m, 7H), 6,35 (s, 1H, Imi-H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,89 (s, 3H, CH₃), 2,73 (m, 3H), 2,39-2,34 (m, 2H, CH₂), 1,76-1,66 (m, 2H, CH₂)

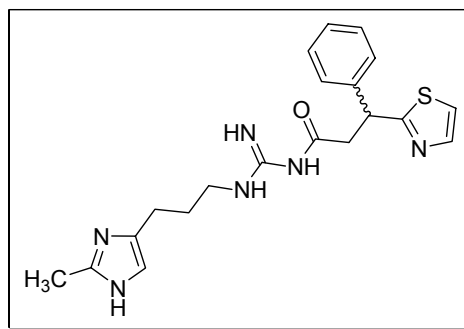


***N*-[3-(Thiazol-2-yl)-3-phenyl-propionyl]-*N'*-[3-(2-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidin Dihydrogenoxalat (**169b**)**

C₂₀H₂₄N₆OS x 2 (COOH)₂

Darstellung nach **AAV 13** mit 1,3 mmol **169a**.

Ausbeute: 0,69 g (1,2 mmol)
farbloser, hygroskopischer
Schaum
(91 % d. Th.)



M_r = 576,58 (Base: 396,51) Smp.: 95 °C

EI-MS: m/z (%): 396 (32) [M⁺], 301 (30), 288 (32), 216 (100), 188 (51), 174 (44), 123 (48), 109 (67)

HR-MS (PI-MS): theor.: 396,1732 gef.: 396,1727

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,69 (d, 1H, *J* = 3,4, Thia-SCH), 7,45-7,25 (m, 6H, arom.), 7,15 (s, 1 H, Im-H), 3,63 (dd, 1H, *J* = 16,2, *J* = 7, CHH_b), 3,49 (dd, 1H, *J* = 14, *J* = 7, CH_aH), 3,31 (m, 3H, Im-CH₂CH₂CH₂, CH₂CH), 2,74 (m, 2H, Im-CH₂CH₂CH₂), 2,60 (s, 3H, Im-CH₃), 1,97 (m, 2H, Im-CH₂CH₂CH₂)

5.5 Synthese der 2-substituierten Imidazolylpropanoxy-acetophenon-Derivate und Analoga

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 14**):

Einführung der Seitenketten mit 1-Iod- ω -chloralkanen, bzw. 1, ω -Dibromalkanen.

10 mmol des geschützten Imidazols werden in 20 ml abs. THF gelöst und unter Argon im Trockeneisbad auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Man tropft langsam 11 mmol *n*-BuLi dazu und lässt für 60 min bei ca. $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ metallieren. Anschließend wird 10 mmol des Halogenalkans, gelöst in 5 ml abs. THF, in einer Portion dazugegeben. Nachdem der Ansatz über Nacht auf RT gekommen ist, wird 50 ml Wasser zugegeben und mehrmals mit EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden dreimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird sc gereinigt (SiO_2 , LM: EtOAc).^(a)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 15**):

Mitsunobu-Reaktion: Ausgehend von der ω -Hydroxyalkyl-Verbindung und dem korrespondierenden 4-Hydroxyacetophenon-Derivat:

In einem trockenen Kolben werden unter N_2 -Atmosphäre 5 mmol des 5-(ω -Hydroxyalkyl)-2-phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamids, 5 mmol 4-Hydroxyacetophenon-Derivat und 5 mmol TPP in 50 ml THF abs. gelöst, im Eisbad auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit DEAD versetzt. Man lässt 18 h rühren und gibt dann 150 ml H_2O dazu. Es wird dreimal mit 40 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vom LM befreit. Das resultierende Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , LM:EtOAc).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 16**):

Williamsonsche Ethersynthese: Ausgehend von der ω -Halogenalkyl-Verbindung und dem korrespondierenden 4-Hydroxyacetophenon-Derivat:

5 mmol des 4-Hydroxyacetophenon-Derivats werden in 20 ml abs. EtOH gelöst und mit 1 g fein pulverisiertem K_2CO_3 versetzt. Man lässt die Suspension bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 15 min rühren und tropft dann langsam die ω -Halogenalkyl-Verbindung, gelöst in 5 ml EtOH, dazu. Die Suspension wird weitere 4-8 h (DC-Kontrolle) zum Sieden erhitzt, auf 100 ml Eiswasser

^(a) Wenn nicht anders angegeben

gegossen und dreimal mit je 50 ml EtOAc ausgeschüttelt. Weiteres Vorgehen: siehe **AAV 15**.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 17**):

Nukleophile Substitution: Ausgehend von der ω -Hydroxyalkyl-Verbindung und dem korrespondierenden 4-Fluoracetophenon-Derivat:

Man löst 4 mmol der ω -Hydroxyalkyl-Verbindung und 4 mmol des 4-Fluoraromaten in 30 ml abs. Toluol, versetzt die Lösung dann mit 2 mmol (0,53 g) 18-Krone-6 und 8 mmol fein pulverisiertem KOH. Die Suspension wird nun 6 h zum Sieden erhitzt, auf 150 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit jeweils 50 ml EtOAc ausgeschüttelt. Das Produkt wird im Vakuum vom LM befreit und der Rückstand in 30 ml einer Mischung aus 2 M HCl + THF (2 + 1) aufgenommen und 4 h refluxiert. Das Produkt fällt beim Abkühlen aus. Es wird über eine Fritte abgesaugt und mehrmals mit Et₂O und EtOAc gewaschen.

5.5.1 2-Phenylimidazolylpropanoxyacetophenone mit unterschiedlichen Kettenlängen

1-[4-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-ethanon (**188**)

C₁₈H₁₆N₂O₂ x HCl x H₂O

Darstellung gemäß **AAV 15** ausgehend von 1,4 g (5 mmol) **187**. Die Schutzgruppe wird nach **AAV 1** entfernt.

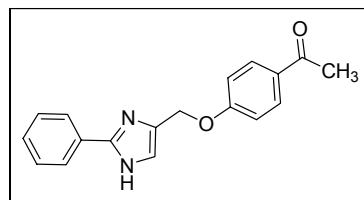
Ausbeute: 1,25 g (3,6 mmol)
farbloser Feststoff
(72 % d. Th.)

M_r = 346,80 (Base: 292,33) Smp: 197 °C

Elementaranalyse: Ber. C 62,34 H 5,52 N 8,08
Gef. C 62,18 H 5,61 N 8,01

EI-MS: m/z (%): 292 (4) [M⁺], 157 (100), 121 (22)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 15,62-15,28 (s, 1H, aust.), 8,18-8,15 (m, 2H, arom.), 7,99-7,94 (m, 3H, arom.), 7,66-7,63 (m, 3H, arom.), 7,22-7,19 (d, 2H, arom.), 5,32 (s, 2H, CH₂), 2,53 (s, 3H, CH₃)



5-[2-(4-Acetyl-phenoxy)-ethyl]-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (**189a**)

C₂₁H₂₃N₃O₄S

Darstellung gemäß **AAV 15** ausgehend von 1,5 g (5 mmol) **119**.

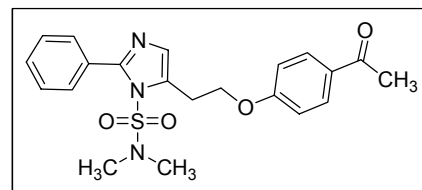
Ausbeute: 1,78 g (4,3 mmol)
 farbloser Feststoff
 (86 % d. Th.)

$M_r = 413,49$

Smp: 118 °C

EI-MS: m/z (%): 413 (100) [M^+], 305 (31), 278 (40), 263 (27), 202 (18)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96-7,93 (m, 2H, arom.), 7,62-7,59 (m, 2H, arom.), 7,45-7,43 (m, 3H, arom.), 6,99-6,96 (m, 3H, arom.), 4,38-4,34 (t, $J = 13$ Hz, 2H, CH_2), 3,42-3,38 (t, $J = 13$ Hz, 2H, CH_2), 2,56 (s, 3H, CH_3), 2,43 (s, 6H, 2 x CH_3)



1-[4-[2-(2-Phenyl-1H-imidazol-4-yl)ethoxy]-phenyl]-ethanon HCl (189b)

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{HCl} \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 2 mmol **189a**.

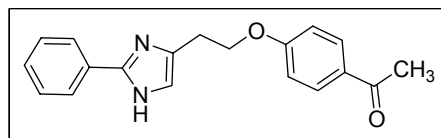
Ausbeute: 0,63 g (1,8 mmol)
 farbloser Feststoff
 (90 % d. Th.)

$M_r = 351,83$ (Base: 306,36) Smp.: 195 °C

Elementaranalyse: Ber. C 64,86 H 5,73 N 7,96
 Gef. C 64,87 H 5,72 N 7,94

ES-MS: m/z : 307 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 14,97 (s, 1H, aust.), 8,16-8,12 (m, 2H, arom.), 7,95-7,91 (m, 2H, arom.), 7,65-7,62 (m, 4H, arom.), 7,11-7,08 (m, 2H, arom.), 4,46-4,42 (t, $J = 13$ Hz, 2H, CH_2), 3,25-3,21 (t, $J = 13$ Hz, 2H, CH_2), 2,51 (s, 3H, CH_3)



5-(3-Chlorpropyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (170a)

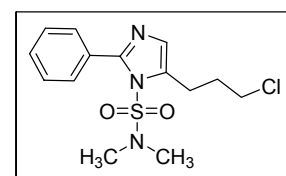
$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$

Einführung der 3-Chlorpropyl-Seitenkette entsprechend **AAV 6**, ausgehend von 20 mmol **102b**.

Ausbeute: 4,5 g (13,6 mmol)
 farbloses Wachs
 (68 % d. Th.)

$M_r = 327,83$ Smp.: 61 °C

EI-MS: m/z (%): 327 (18) [M^+], 219 (100), 192 (27), 183 (31), 157 (78), 104 (54)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ 7,56-7,54 (m, 2H, arom.), 7,49-7,47 (m, 3H, arom.), 3,67-3,63 (t, 2H, CH_2), 3,05-3,02 (t, 2H, CH_2), 2,47 (s, 6H, 2 x CH_3), 2,20-2,15 (m, 2H, CH_2)

5-[3-(4-Acetyl-phenoxy)-propyl]-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (170b)

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

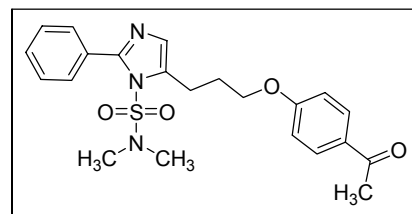
Darstellung gemäß **AAV 16** ausgehend von 1,6 g (5 mmol) **170a**.

Ausbeute: 1,47 g (3,45 mmol)
 farbloser Feststoff
 (69 % d. Th.)

M_r = 427,52 Smp.: 159 °C

ES-MS: m/z : 428 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7,94-7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,49-7,41 (m, 5H, arom.), 7,07-7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H, arom.), 6,88 (s, 1H, Imi-H), 4,19-4,15 (t, 2H, CH_2), 2,99-2,94 (t, 2H, CH_2), 2,51 (s, 3H, CH_3), 2,47 (s, 6H, 2 x CH_3), 2,17-2,12 (m, 2H, CH_2)



1-{4-[3-(2-Phenyl-1H-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-ethanon HCl (170c)

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{HCl} \times 0,25 \text{ H}_2\text{O}$

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend

AAV 1, ausgehend von 2 mmol **170b**.

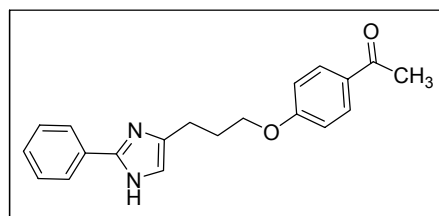
Ausbeute: 0,672 g (1,86 mmol)
 farbloser Feststoff
 (93 % d. Th.)

M_r = 361,35 (Base: 320,39) Smp.: 192-193 °C

Elementaranalyse: Ber. C 66,48 H 6,00 N 7,75
 Gef. C 66,53 H 5,80 N 7,92

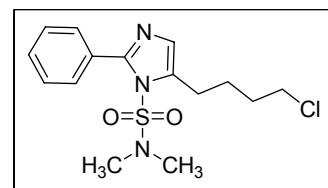
ES-MS: m/z : 320,9 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ 7,98-7,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 7,94-7,91 (m, 2H, arom.), 7,67-7,64 (m, 3H, arom.), 7,43 (s, 1H, Imi-H), 7,00-6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,22-4,20 (t, 2H, CH_2), 3,31-3,29 (t, 2H, CH_2), 2,53 (s, 3H, CH_3), 2,26-2,22 (m, 2H, CH_2)



5-(4-Chlorobutyl)- 2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäredimethylamid (190a)**C₁₅H₂₀ClN₃O₂S**Einführung der 4-Chlorbutyl-Seitenkette entsprechend **AAV 6**, ausgehend von 15 mmol**102b.**

Ausbeute: 3 g (8,7 mmol)
 farbloses Öl
 (58 % d. Th.)

**M_r** = 341,86

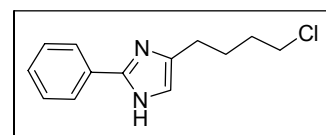
EI-MS: m/z (%): 341 (18) [M⁺], 306 (12), 233 (100), 206 (48), 197 (21), 170 (20), 157 (43)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 7,52-7,50 (m, 2H, arom.), 7,49-7,46 (m, 3H, arom.), 6,88 (s, 1H, Imi-H), 3,68-3,65 (t, 2H, CH₂), 2,98,2,96 (t, 2H, CH₂), 2,47 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,84-1,80 (m, 4H, 2 x CH₂)

4-(4-Chlorbutyl)-2-phenyl-1H-imidazol (190b)**C₁₃H₁₅ClN₂**

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 5 mmol **190a**.

Ausbeute: 1,1 g (4,6 mmol)
 farbloser Feststoff
 (92 % d. Th.)

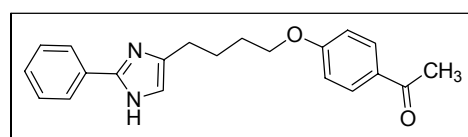
**M_r** = 234,72 Smp.: 129 °C

EI-MS: m/z (%): 234 (20) [M⁺], 199 (76), 171 (40), 157 (100), 104 (23)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,23-12,22 (s, 1H, aust.), 7,92-7,90 (m, 2H, arom.), 7,49-7,47 (m, 2H, arom.), 7,32-7,30 (m, 1H, arom.), 6,86 (s, 1H, Imi-H), 3,74-3,71 (t, 2H, CH₂), 2,62-2,58 (t, 2H, CH₂), 1,76-1,71 (m, 4H, 2 x CH₂)

1-{4-[4-(2-Phenyl-1H-imidazol-4-yl)-butoxy]-phenyl}-ethanon HCl (190c)**C₂₁H₂₂N₂O₂ x HCl x 0,75 H₂O**Darstellung gemäß **AAV 16** ausgehend von 0,7 g (3 mmol) **190b**.

Ausbeute: 0,75 g (1,95 mmol)
 farbloser Feststoff
 (65 % d. Th.)

**M_r** = 384,37 (Base: 334,41) Smp.: 85 °C

Elementaranalyse:	Ber. C 65,62 H 6,42 N 7,29 Gef. C 65,52 H 6,65 N 7,34
EI-MS:	m/z (%): 335 (21) [M ⁺], 214 (17), 198 (43), 186 (23), 170 (41), 157 (100), 103 (22)
¹H-NMR (300 MHz, DMSO):	δ 14,85 (s, 1H, aust.), 8,15-8,12 (d, J = 9,6 Hz, 2H, arom.), 7,98-7,95 (m, 2H, arom.), 7,65-7,58 (m, 4H, arom.), 7,04-7,01 (d, J = 9,6 Hz, 2H, arom.), 4,15-4,10 (t, 2H, CH ₂), 2,89-2,84 (t, 2H, CH ₂), 2,51 (s, 3H, CH ₃), 1,90-1,86 (m, 4H, 2 x CH ₂)

5-(5-Brompentyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (191a)

C₁₆H₂₂BrN₃O₂S

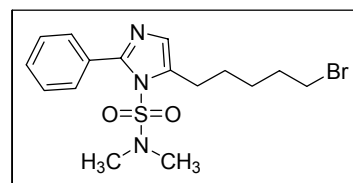
Einführung der 5-Brompentyl-Seitenkette entsprechend **AAV 6**, ausgehend von 20 mmol 2-Phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid **102b**.

Ausbeute: 6,2 g (15,6 mmol)
gelbliches Öl
(78 % d. Th.)

M_r = 400,33 Smp.: 113 °C

EI-MS: m/z (%): 400 (8) [M⁺], 292 (41), 264 (12), 211 (19), 157 (100), 145 (23), 108 (34)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,53-7,50 (m, 2H, arom.), 7,49-7,45 (m, 3H, arom.), 6,87 (s, 1H, Imi-H), 3,50-3,45 (t, 2H, CH₂), 2,93,2,90 (t, 2H, CH₂), 2,46 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,96-1,92 (m, 2H, CH₂), 1,89-1,85 (m, 2H, CH₂), 1,59-1,52 (m, 2H, CH₂)



Bis-5,5'-(2-Phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid) pentan (172a)

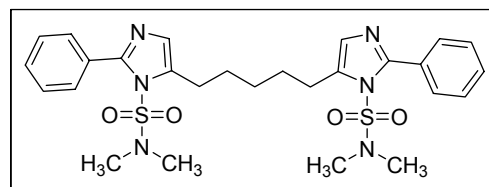
C₂₇H₃₄N₆O₄S₂ (Nebenprodukt der Synthese von 191c)

Ausbeute: 1,26 g (2,2 mmol)
farbloser Feststoff
(11 % d. Th.)

M_r = 570,72 Smp.: 113 °C

ES-MS: m/z : 571 (MH⁺)

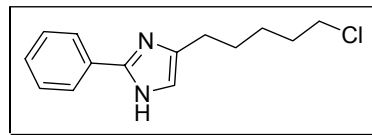
¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 7,54-7,50 (m, 4H, arom.), 7,44-7,42 (m, 6H, arom.), 6,85 (s, 2H, arom.), 2,88-2,83 (t, 4H, 2 x CH₂), 2,47 (s, 12H, 4 x CH₃), 1,79-1,72 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,55-1,49 (m, 2H, CH₂)



4-(5-Chlorpentyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol (191b)**C₁₄H₁₇ClN₂**

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 12 mmol **191a**. Die Reaktion führt zu einem Austausch des endständigen Broms durch ein Chloratom.

Ausbeute: 2,7 g (11 mmol)
 farbloser Feststoff
 (91 % d. Th.)



M_r = 248,75 Smp.: 133 °C

Elementaranalyse: Ber. C 67,60 H 6,89 N 11,26
 Gef. C 67,42 H 6,71 N 11,10

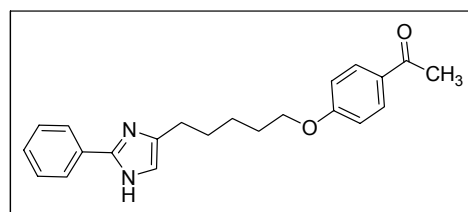
EI-MS: m/z (%): 248 (25) [M⁺], 213 (28), 171 (10), 158 (100), 104 (19)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,19-12,17 (s, 1H, aust.), 7,94-7,90 (m, 2H, arom.), 7,48-7,45 (m, 2H, arom.), 7,32-7,30 (m, 1H, arom.), 6,82 (s, 1H, Imi-H), 3,66-3,62 (t, 2H, CH₂), 2,52-2,51 (t, 2H, CH₂), 1,78-1,73 (m, 2H, CH₂), 1,66-1,61 (m, 2H, CH₂), 1,49-1,44 (m, 2H, CH₂)

1-{4-[5-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-pentyloxy]-phenyl}-ethanon HCl (191c)**C₂₂H₂₄N₂O₂ x HCl x 1,5 H₂O**

Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 2 g (8 mmol) **191b**.

Ausbeute: 2,38 g (5,8 mmol)
 farbloser Feststoff
 (73 % d. Th.)



M_r = 411, 16 (Base: 348,44) Smp.: 110 °C

Elementaranalyse: Ber. C 64,15 H 6,85 N 6,80
 Gef. C 64,23 H 7,09 N 6,90

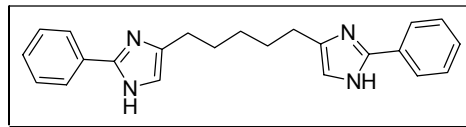
EI-MS: m/z (%): 348 (41) [M⁺], 229 (11), 213 (50), 200 (29), 171 (100), 158 (94), 104 (25)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14,71 (s, 1H, aust.), 8,11-8,07 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H, arom.), 7,93-7,89 (m, 2H, arom.), 7,63-7,58 (m, 3H, arom.), 7,56 (s, 1H, arom.), 7,03-7,01 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H, arom.), 4,15-4,10 (t, 2H, CH₂), 2,78-2,74 (t, 2H, CH₂), 2,51 (s, 3H, CH₃), 1,82-1,71 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,55-1,50 (m, 2H, CH₂)

2-Phenyl-4-(5-(2-phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)pentyl)-1*H*-imidazol HCl (172b)**C₂₂H₂₄N₂O₂ x 2 HCl x H₂O**

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 1 mmol **172a**.

Ausbeute: 0,425 g (0,95 mmol)
 farbloser Feststoff
 (95 % d. Th.)



M_r = 447,40 (Base: 356,46) Smp.: 176 °C

Elementaranalyse: Ber. C 61,74 H 6,51 N 12,52
 Gef. C 61,64 H 6,88 N 12,38

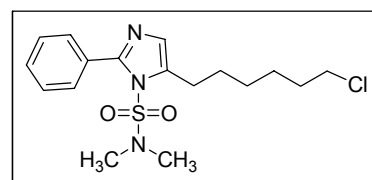
EI-MS: m/z (%): 356 (35) [M⁺], 313 (9), 185 (8), 171 (63), 158 (100), 104 (21)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,98-7,92 (m, 4H, arom.), 7,74-7,72 (m, 6H, arom.), 7,41 (s, 2H, arom.), 2,85-2,80 (t, 4H, 2 x CH₂), 1,92-1,89 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,65-1,62 (m, 2H, CH₂)

5-(6-Chlorhexyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (192a)**C₁₇H₂₄ClN₃O₂S**

Einführung der 6-Chlorhexyl-Seitenkette entsprechend **AAV 6**, ausgehend von 20 mmol 2-Phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid **102b**.

Ausbeute: 5,8 g (15,8 mmol)
 gelbliches Öl
 (79 % d. Th.)



M_r = 369,91

EI-MS: m/z (%): 369 (9) [M⁺], 261 (45), 234 (14), 157 (100), 145 (27), 108 (22)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 7,54-7,50 (m, 2H, arom.), 7,49-7,45 (m, 3H, arom.), 6,84 (s, 1H, Imi-H), 3,60-3,57 (t, 2H, CH₂), 2,85-2,80 (t, 2H, CH₂), 2,47 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,79-1,74 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,47-1,45 (m, 4H, 2 x CH₂)

4-(6-Chlorhexyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol (192b)**C₁₅H₁₉ClN₂**

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 12 mmol **192a**.

Ausbeute: 2,97 g (11,3 mmol)
 farbloser Feststoff
 (94 % d. Th.)

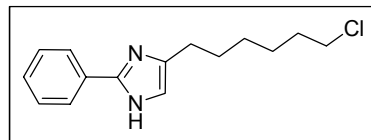
M_r = 262,78

Smp.: 157 °C

Elementaranalyse: Ber. C 68,56 H 7,29 N 10,66
 Gef. C 68,36 H 7,18 N 10,62

EI-MS: m/z (%): 262 (11) [M⁺], 227 (16), 171 (19), 158 (100), 104 (19)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,15 (s, 1H, aust.), 7,89-7,86 (m, 2H, arom.), 7,43-7,38 (m, 2H, arom.), 7,31-7,26 (m, 1H, arom.), 6,82 (s, 1H, Imi-H), 3,68-3,64 (t, 2H, CH₂), 2,52-2,51 (t, 2H, CH₂), 1,80-1,74 (m, 2H, CH₂), 1,72-1,66 (m, 2H, CH₂), 1,52-1,34 (m, 4H, 2 x CH₂)

**1-{4-[6-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-hexyloxy]-phenyl}-ethanon HCl (192c)****C₂₃H₂₆N₂O₂ x HCl x 1,5 H₂O**

Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 2,1 g (8 mmol) **192b**.

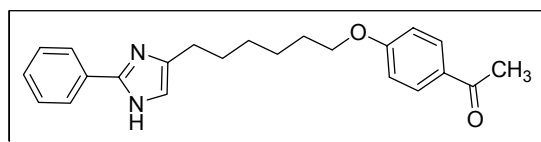
Ausbeute: 2,7 g (6,4 mmol)
 farbloser Feststoff
 (80 % d. Th.)

M_r = 425,18 (Base: 362,46) Smp.: 93 °C

Elementaranalyse: Ber. C 64,85 H 7,10 N 6,58
 Gef. C 65,04 H 6,94 N 6,72

EI-MS: m/z (%): 362 (22) [M⁺], 243 (38), 227 (41), 171 (61), 158 (100), 104 (20)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14,77 (s, 1H, aust.), 8,13-8,09 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H, arom.), 7,92-7,88 (m, 2H, arom.), 7,65-7,58 (m, 3H, arom.), 7,56 (s, 1H, Imi-H), 7,03-7,01 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H, arom.), 4,08-4,04 (t, 2H, CH₂), 2,74-2,72 (t, 2H, CH₂), 2,51 (s, 3H, CH₃), 1,78-1,72 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,49-1,40 (m, 4H, 2 x CH₂)



5-(7-Bromheptyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (193a)**C₁₈H₂₆BrN₃O₂S**

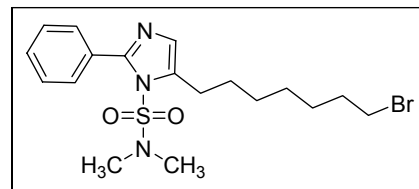
Einführung der 7-Bromheptyl-Seitenkette entsprechend **AAV 6**, ausgehend von 20 mmol 2-Phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid **102b**.

Ausbeute: 5,5 g (12,8 mmol)
gelbes Öl
(64 % d. Th.)

M_r = 428,39

EI-MS: m/z (%): 427 (22) [M⁺], 319 (65),
239 (36), 157 (100), 108 (36)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,56-7,50 (m, 5H, arom.), 6,88 (s, 1H, Imi-H), 3,60-3,56 (t, 2H, CH₂), 2,80-2,76 (t, 2H, CH₂), 2,47 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,79-1,74 (m, 2H, CH₂), 1,70-1,65 (m, 2H, CH₂), 1,44-1,26 (m, 6H, 3 x CH₂)

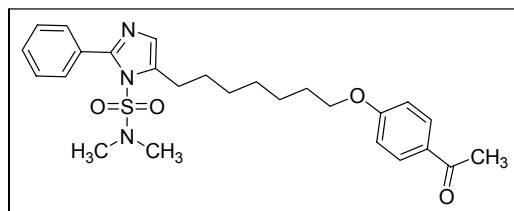
**5-[7-(4-Acetyl-phenoxy)-heptyl]-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (193b)****C₂₆H₃₃N₃O₄S**

Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 4,3 g (10 mmol) **193a**.

Ausbeute: 3,6 g (7,5 mmol)
farbloses Harz
(75 % d. Th.)

M_r = 483,62 Smp.: 115 °C**ES-MS:** m/z : 484 (M⁺)

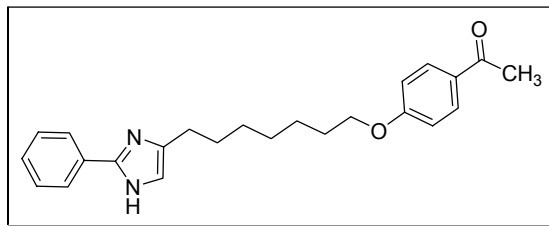
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,98-7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,55-7,50 (m, 5H, arom.), 7,08-7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 6,90 (s, 1H, Imi-H), 4,12-4,08 (t, 2H, CH₂), 2,80-2,72 (t, 2H, CH₂), 2,51 (s, 3H, CH₃), 2,47 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,80-1,62 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,51-1,32 (m, 6H, 3 x CH₂)

**1-[4-[7-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-heptyloxy]-phenyl]-ethanon (193c)****C₂₄H₂₈N₂O₂ x HCl x H₂O**

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 5 mmol **193b**.

Ausbeute: 1,9 g (4,5 mmol)
 farbloser Feststoff
 (90 % d. Th.)

M_r = 421,95 (Base: 376,49) Smp.: 127 °C



Elementaranalyse: Ber. C 66,89 H 7,25 N 6,50

Gef. C 67,00 H 7,08 N 6,19

EI-MS: m/z (%): 376 (43) [M^+], 241 (25), 171 (42), 158 (100), 104 (11)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 15,00-14,82 (s, 1H, aust.), 8,22-8,16 (m, 2H, arom.), 7,91-7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,68-7,64 (m, 3H, arom.), 7,52 (s, 1H, Imi-H), 7,06-7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H, arom.), 4,10-4,06 (t, 2H, CH_2), 2,80-2,75 (t, 2H, CH_2), 2,51 (s, 3H, CH_3), 1,72-1,62 (m, 4H, 2 x CH_2), 1,51-1,30 (m, 6H, 3 x CH_2)

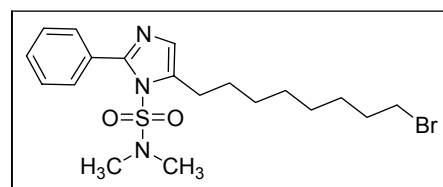
5-(8-Bromooctyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (194a)

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$

Einführung der 8-Bromooctyl-Seitenkette entsprechend **AAV 6**, ausgehend von 20 mmol 2-Phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid **102b**.

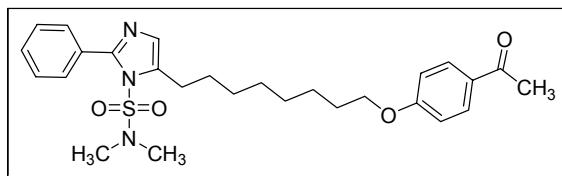
Ausbeute: 5,8 g (13,2 mmol)
 gelbes Öl
 (66 % d. Th.)

M_r = 442,41



EI-MS: m/z (%): 443 (19) [M^+], 335 (72), 253 (56), 171 (15), 157 (100), 104 (22)

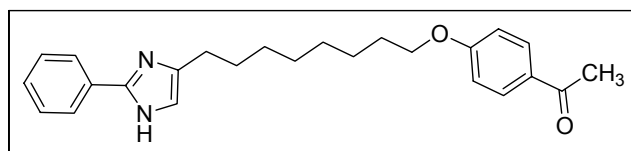
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,62-7,58 (m, 2H, arom.), 7,46-7,40 (m, 3H, arom.), 6,82 (s, 1H, Imi-H), 3,44-3,39 (t, 2H, CH_2), 2,97-2,86 (t, 2H, CH_2), 2,43 (s, 6H, 2 x CH_3), 1,91-1,89 (m, 2H, CH_2), 1,87-1,82 (m, 4H, 2 x CH_2), 1,40-1,36 (m, 6H, 3 x CH_2)

5-[8-(4-Acetyl-phenoxy)-octyl]-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (194b)**C₂₇H₃₅N₃O₄S**Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 4,4 g (10 mmol) **194a**.**Ausbeute:** 2,6 g (5,2 mmol)

farbloses Harz (52 % d. Th.)

M_r = 497,65 Smp.: 104 °C**EI-MS:** m/z (%): 497 (11) [M⁺], 389 (100), 299 (15), 171 (15), 157 (37), 121 (12)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,98-7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,56-7,52 (m, 2H, arom.), 7,50-7,44 (m, 3H, arom.), 6,94-6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 6,82 (s, 1H, Imi-H), 4,12-4,02 (t, 2H), 2,80-2,73 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 1,80-1,62 (m, 4H), 1,51-1,32 (m, 8H)

1-[4-[8-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-octyloxy]-phenyl]-ethanon HCl (194c)**C₂₅H₃₀N₂O₂ x HCl x H₂O**Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 4 mmol **194b**.**Ausbeute:** 1,6 g (3,7 mmol)

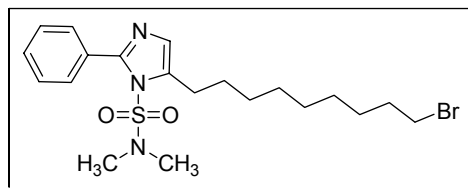
farbloser Feststoff (92 % d. Th.)

M_r = 444,99 (Base: 390,52) Smp.: 158 °C**Elementaranalyse:** Ber. C 67,48 H 7,47 N 6,30

Gef. C 67,54 H 7,76 N 5,98

ES-MS: m/z : 391 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14,94-14,82 (s, 1H, aust.), 8,24-8,20 (m, 2H, arom.), 7,91-7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,66-7,62 (m, 3H, arom.), 7,50 (s, 1H, Imi-H), 7,06-7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 4,10-4,06 (t, 2H), 2,81-2,77 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 4H), 1,53-1,34 (m, 8H)

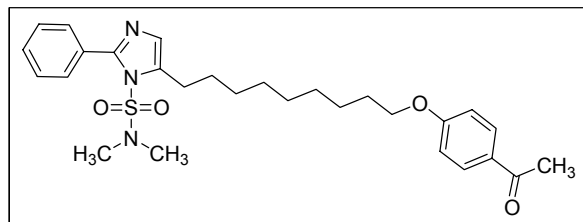
5-(9-Bromnonyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (195a)**C₂₀H₃₀BrN₃O₂S**

Einführung der 9-Bromnonyl-Seitenkette entsprechend **AAV 6**, ausgehend von 10 mmol 2-Phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid **102b**.

Ausbeute: 3,15 g (6,9 mmol)
gelbes Öl (69 % d. Th.)

M_r = 456,44**ES-MS:** m/z : 458 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,62-7,50 (m, 5H, arom.), 6,84 (s, 1H, Imi-H), 3,52-3,46 (t, 2H, CH₂), 2,80-2,74 (t, 2H, CH₂), 2,51 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,86-1,82 (m, 2H, CH₂), 1,80-1,75 (m, 2H, CH₂), 1,43-1,20 (m, 10H, 5 x CH₂)

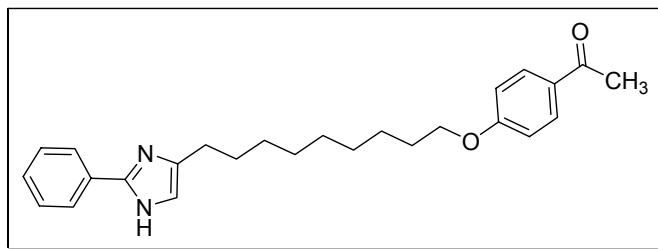
5-[9-(4-Acetyl-phenoxy)-nonyl]-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (195b)**C₂₈H₃₇N₃O₄S**

Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 2,3 g (5 mmol) **195a**.

Ausbeute: 1,5 g (3 mmol)
farbloses Harz (59 % d. Th.)

M_r = 511,68 Smp.: 96 °C**ES-MS:** m/z: 512 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,98-7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, arom.), 7,53-7,50 (m, 2H, arom.), 7,49-7,43 (m, 3H, arom.), 6,95-6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 6,81 (s, 1H, Imi-H), 4,08-4,02 (t, 2H, CH₂), 2,80-2,73 (t, 2H, CH₂), 2,53 (s, 3H, CH₃), 2,44 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,92-1,90 (m, 2H, CH₂), 1,82-1,62 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,51-1,32 (m, 8H, 4 x CH₂)

1-{4-[9-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-nonyloxy]-phenyl}-ethanon HCl (195c)**C₂₆H₃₂N₂O₂ x HCl x H₂O**

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 2 mmol **195b**.

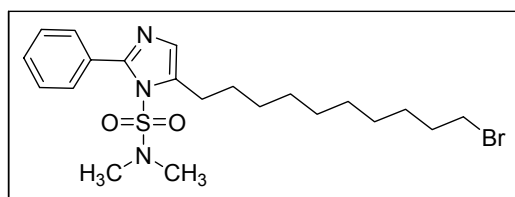
Ausbeute: 0,83 g (1,9 mmol)
farbloser Feststoff (96 % d. Th.)

M_r = 430,97 (Base: 404,54) Smp.: 115 °C

Elementaranalyse: Ber. C 66,89 H 7,25 N 6,50
Gef. C 66,86 H 6,90 N 6,18

ES-MS: m/z : 405 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14,98-14,89 (s, 1H, aust., Imi-NH), 8,24-8,20 (m, 2H, arom.), 7,90-7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,68-7,62 (m, 3H, arom.), 7,48 (s, 1H, Imi-H), 7,06-7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 4,12-4,07 (t, 2H, CH₂), 2,83-2,78 (t, 2H, CH₂), 2,53 (s, 3H, CH₃), 1,72-1,62 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,50-1,30 (m, 10H, 5 x CH₂)

5-(10-Bromodecyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (196a)**C₂₁H₃₂BrN₃O₂S**

Einführung der 10-Bromodecyl-Seitenkette entsprechend **AAV 6**, ausgehend von 20 mmol 2-Phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid **102b**.

Ausbeute: 7,15 g (15,2 mmol)
gelbes Öl (76 % d. Th.)

M_r = 470,47

EI-MS: m/z (%): 471 (27) [M⁺], 363 (100), 281 (72), 171 (17), 157 (95), 108 (15)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,63-7,57 (m, 5H, arom.), 6,90 (s, 1H, Imi-H), 3,53-3,48 (t, 2H, CH₂), 2,80-2,74 (t, 2H, CH₂), 2,51 (s, 6H, 2 x CH₂), 1,86-1,82 (m, 2H, CH₂), 1,80-1,75 (m, 2H, CH₂), 1,40-1,16 (m, 12H, 6 x CH₂)

5-[10-(4-Acetyl-phenoxy)-decyl]-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (196b)

C₂₉H₃₉N₃O₄S



Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 5,6 g (12 mmol) **196a**.

Ausbeute: 4,7 g (8,9 mmol) farbloses Harz (74 % d. Th.)

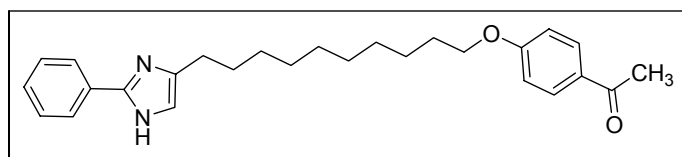
M_r = 525,70 Smp.: 99 °C

ES-MS: m/z : 526 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 7,94-7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, arom.), 7,53-7,50 (m, 2H, arom.), 7,47-7,43 (m, 3H, arom.), 6,95-6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 6,83 (s, 1H, Imi-H), 4,07-4,02 (t, 2H, CH₂), 2,83-2,81 (t, 2H, CH₂), 2,49 (s, 3H, CH₃), 2,47 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,81-1,72 (m, 2H, CH₂), 1,82-1,62 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,42-1,34 (m, 12H, 6 x CH₂)

1-{4-[10-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-decyloxy]-phenyl}-ethanon HCl (196c)

C₂₇H₃₄N₂O₂ x HCl



Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 3 mmol **196b**.

Ausbeute: 1,2 g (2,7 mmol)
farbloser Feststoff (90 % d. Th.)

M_r = 455,03 (Base: 418,57) Smp.: 108 °C

Elementaranalyse:	Ber. C 68,55 H 7,88 N 5,92 Gef. C 68,38 H 7,53 N 5,81
EI-MS:	m/z (%): 418 (50) [M ⁺], 283 (28), 227 (11), 213 (13), 171 (62), 158 (100), 121 (17)
¹H-NMR (300 MHz, DMSO):	δ 14,72 (s, 1H, aust., Imi-NH), 8,12-8,09 (m, 2H, arom.), 7,92-7,89 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H, arom.), 7,67-7,62 (m, 3H, arom.), 7,54 (s, 1H, Imi-H), 7,02-7,99 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H, arom.), 4,06-4,01 (t, 2H, CH ₂), 2,72-2,66 (t, 2H, CH ₂), 2,51 (s, 3H, CH ₃), 1,74-1,69 (m, 4H, 2 x CH ₂), 1,39-1,29 (m, 12H, 6 x CH ₂)

5.5.2 2-Phenylimidazolylpropanoxyacetophenone mit diversen Substitutionen am Acetophenon-Ringsystem

5-(3-Phenoxy-propyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (171a)

C₂₀H₂₃N₃O₃S

Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 1,6 g (5 mmol)

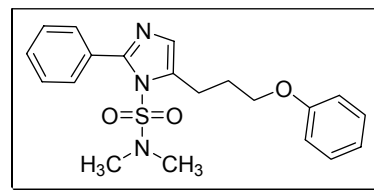
170a.

Ausbeute: 1,25 g (3,3 mmol)
farbloser Feststoff
(65 % d. Th.)

M_r = 385,48 Smp.: 86 °C

EI-MS: m/z (%): 385 (54) [M⁺], 277 (90), 219 (14), 183 (100), 171 (16)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,46-7,43 (m, 5H, arom.), 7,31-7,26 (m, 2H, arom.), 6,97-6,90 (m, 4H, arom.), 4,08-4,04 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H, CH₂), 2,98-2,93 (t, *J* = 13 Hz, 2H, CH₂), 2,55 (s, 6H, 2 x CH₃), 2,14-2,09 (m, 2H, CH₂)



4-(3-Phenoxy-propyl)-2-phenyl-1H-imidazol HCl (171b)

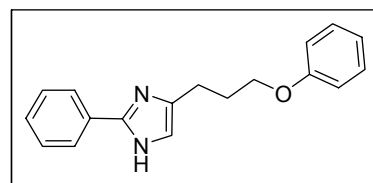
C₁₈H₁₈N₂O x HCl x 0,5 H₂O

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 2 mmol **171a**.

Ausbeute: 0,62 g (1,9 mmol)
farbloser Feststoff
(95 % d. Th.)

M_r = 323,81 (Base:278,35) Smp.: 159 °C

Elementaranalyse: Ber. C 66,76 H 6,48 N 8,65



Gef. C 66,70 H 6,42 N 8,59

EI-MS: m/z (%): 278 (27) [M⁺], 185 (39), 158 (100), 103 (23)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14,87 (s, 1H, aust., lmi-NH), 8,16-8,12 (m, 2H, arom.), 7,64-7,59 (m, 4H, arom.), 7,31-7,25 (m, 2H, arom.), 6,95-6,92 (m, 3H, arom.), 4,07-4,03 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H, CH₂), 2,91-2,86 (t, *J* = 13 Hz, 2H, CH₂), 2,21-2,14 (m, 2H, CH₂)

4-[3-(4-Acetyl-3-methyl-phenoxy)-propyl]-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (173a)

C₂₃H₂₇N₃O₄S

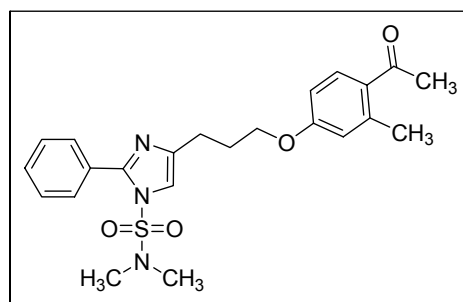
Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von
1,6 g (5 mmol) **171a**.

Ausbeute: 1,37 g (3,1mmol)
farbloser Feststoff
(62 % d. Th.)

M_r = 441,54 Smp.: 142 °C

ES-MS: m/z : 442 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,77-7,74 (m, 1H, arom.), 7,62-7,60 (m, 2H, arom.), 7,45-7,41 (m, 3H, arom.), 6,87 (s, 1H, lmi-H), 6,77-6,75 (m, 2H, arom.), 4,10 (t, 2H, CH₂), 3,07-3,04 (t, 2H, CH₂), 2,56 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 2,46 (m, 2H, CH₂), 2,22-2,20 (m, 2H, CH₂)



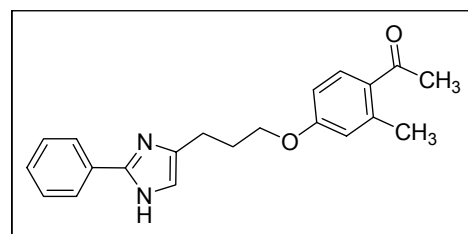
1-(4-(3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)propoxy)-2-methylphenyl)ethanon HCl (173b)

C₂₁H₂₂N₂O₂ x HCl

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 2 mmol **173a**.

Ausbeute: 0,67 g (1,8 mmol)
farbloser Feststoff
(90 % d. Th.)

M_r = 370,87 (Base: 334,41) Smp.: 176 °C



Elementaranalyse: Ber. C 68,01 H 6,25 N 7,55

Gef. C 67,80 H 6,09 N 7,47

ES-MS: m/z : 335 (MH⁺)

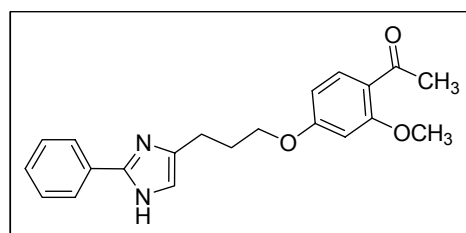
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14,99 (s, 1H, aust., arom.), 8,17-8,14 (m, 2H, arom.), 7,86-7,83 (m, 1H, arom.), 7,65-7,62 (m, 4H, arom.), 6,88-6,82 (m, 2H, arom.), 4,15-4,11 (t, 2H, CH₂), 2,91-2,86 (t, 2H, CH₂), 2,51 (s, 3H, CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃), 2,23-2,16 (m, 2H, CH₂)

1-(4-(3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)propoxy)-2-methoxyphenyl)ethanon HCl (184)

C₂₁H₂₂N₂O₃ x HCl

Darstellung gemäß **AAV 9** ausgehend von 1,78 g (4 mmol) **Synthon D**. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 2**, ausgehend von 2 mmol der geschützten Verbindung.

Ausbeute: 0,435 g (1,1 mmol)
 farbloser Feststoff
 (22 % d. Th. insgesamt)



M_r = 395,14 (Base: 350,41) Smp.: 173 °C

Elementaranalyse: Ber. C 65,20 H 5,99 N 7,24
 Gef. C 65,10 H 6,04 N 7,14

EI-MS: m/z (%): 350 (16) [M⁺], 185 (79), 172 (29), 158 (22), 104 (17)

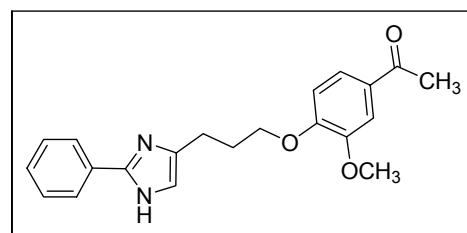
¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 14,77 (s, 1H, aust., arom.), 8,12-8,09 (m, 2H, arom.), 7,66-7,61 (m, 5H, arom.), 6,62-6,58 (m, 2H, arom.), 4,18-4,14 (t, 2H, CH₂), 3,86 (s, 3H, CH₃), 2,92-2,87 (t, 2H, CH₂), 2,46 (s, 3H, CH₃), 2,19-2,07 (m, 2H, CH₂)

1-(4-(3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)propoxy)-3-methoxyphenyl)ethanon HCl (174)

C₂₁H₂₂N₂O₃ x HCl

Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 1,6 g (5 mmol) **171a**. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 2 mmol der geschützten Verbindung.

Ausbeute: 0,67 g (1,7 mmol)
 farbloser Feststoff
 (34 % d. Th. insgesamt)



M_r = 395,14 (Base:350,41) Smp.: 159 °C

Elementaranalyse: Ber. C 65,20 H 5,99 N 7,24
 Gef. C 65,25 H 5,94 N 7,10

EI-MS: m/z (%): 350 (16) [M⁺], 185 (100), 172 (22), 158 (52), 104 (21)

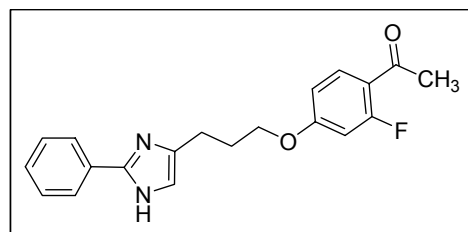
¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 14,93-14,81 (s, 1H, aust., Imi-NH), 8,16-8,13 (m, 2H, arom.), 7,64-7,61 (m, 5H, arom.), 7,42 (s, 1H, Imi-H), 7,09-7,04 (d, 1H, arom.), 4,30-4,24 (s, 3H, OCH₃), 4,23-4,13 (m, 2H, CH₂) 3,76 (s, 3H, CH₃), 2,92-2,87 (t, 2H, CH₂), 2,46 (s, 3H, CH₃), 2,18-2,07 (m, 2H, CH₂)

1-(4-(3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)propoxy)-2-fluorphenyl)ethanon HCl (183)

C₂₀H₁₉FN₂O₂ x HCl x H₂O

Darstellung gemäß **AAV 9** ausgehend von 1,78 g (4 mmol) **Synthon D**. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 2**, ausgehend von 2 mmol der geschützten Verbindung.

Ausbeute: 0,46 g (1,36 mmol)
 farbloser Feststoff
 (34 % d. Th. insgesamt)



M_r = 392,85 (Base: 338,38) Smp.: 141 °C

Elementaranalyse: Ber. C 61,15 H 5,64 N 7,13
 Gef. C 61,51 H 5,63 N 7,22

EI-MS: m/z (%): 338 (26) [M⁺], 185 (35), 172 (25), 158 (100), 104 (15)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 14,77 (s, 1H, aust., Imi-NH), 8,10-8,06 (m, 2H, arom.), 7,66-7,60 (m, 5H, arom.), 6,61-6,59 (m, 1H, arom.), 4,18-4,14 (t, 2H, CH₂), 2,92-2,87 (t, 2H, CH₂), 2,46 (s, 3H, CH₃), 2,16-2,07 (m, 2H, CH₂)

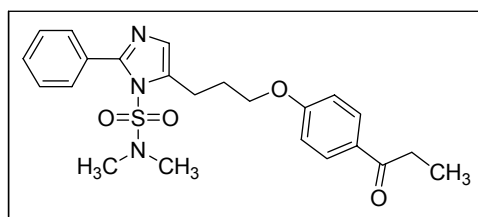
2-Phenyl-5-[3-(4-propionyl-phenoxy)-propyl]-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (175a)

C₂₃H₂₇N₃O₄S

Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 1,6 g (5 mmol) **171a**.

Ausbeute: 1,3 g (3 mmol)
 farbloser Feststoff
 (59 % d. Th.)

M_r = 441,54 Smp.: 133 °C



Elementaranalyse:	Ber. C 62,56 H 6,16 N 9,52 Gef. C 62,63 H 5,98 N 9,60
EI-MS:	m/z (%): 441 (70) [M ⁺], 333 (100), 277 (29), 183 (75), 158 (97), 121 (26), 104 (29)
¹H-NMR (300 MHz, MeOD)	δ 7,98-7,95 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H, arom.), 7,55-7,48 (m, 5H, arom.), 7,03-7,00 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H, arom.), 6,90 (s, 1H, Imi-H), 4,16-4,14 (t, 2H, CH ₂), 3,11-3,09 (t, 2H, CH ₂), 3,01-2,98 (q, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H, CH ₂), 2,46 (s, 6H, 2 x CH ₃), 2,22 -2,20 (m, 2H, CH ₂), 1,19-1,14 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H, CH ₃)

1-(4-(3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)propoxy)phenyl)propan-1-on HCl (175b)

C₂₁H₂₂N₂O₂ x HCl x 1,5 H₂O

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 2 mmol **175a**.

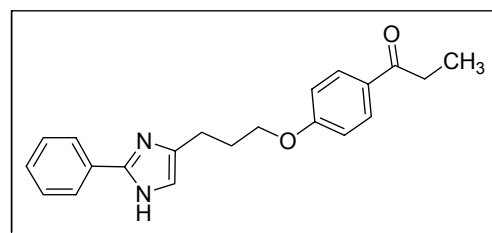
Ausbeute: 0,72 g (1,8 mmol)
farbloser Feststoff
(91 % d. Th.)

M_r = 397,87 (Base: 334,41) Smp.: 172 °C

Elementaranalyse: Ber. C 68,01 H 6,25 N 7,55
Gef. C 67,82 H 6,39 N 7,28

EI-MS: m/z (%): 334 (25) [M⁺], 185 (55), 172 (32), 158 (100), 121 (13), 104 (16)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14,82 (s, 1H, aust., Imi-NH), 8,14-8,11 (m, 2H, arom.), 7,94-7,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, arom.), 7,65-7,61 (m, 4H, arom.), 7,04-7,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, arom.), 4,17-4,13 (t, 2H, CH₂), 3,00-2,87 (m, 3H, CH₃), 2,22-2,17 (m, 2H, CH₂), 1,08-1,04 (m, 4H, 2 x CH₂)



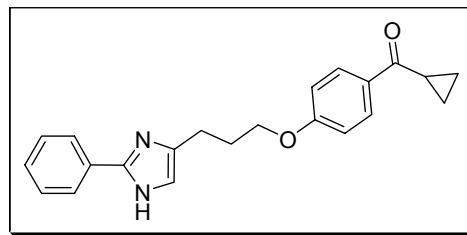
(4-(3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)propoxy)phenyl)(cyclopropyl)methanon HCl (185)

C₂₂H₂₂N₂O₂ x HCl x H₂O

Darstellung gemäß **AAV 9** ausgehend von 0,890 g (2 mmol) **Synthon D**. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 2**, ausgehend von 1 mmol der geschützten Verbindung.

Ausbeute: 0,35 g (0,88 mmol)
 farbloser Feststoff
 (88 % d. Th.)

M_r = 400,90 (Base: 346,42) Smp.: 176 °C



Elementaranalyse: Ber. C 61,91 H 6,29 N 6,99
 Gef. C 61,56 H 6,18 N 6,92

EI-MS: m/z (%): 346 (17) [M^{+}], 185 (49), 172 (38), 158 (100), 104 (12)

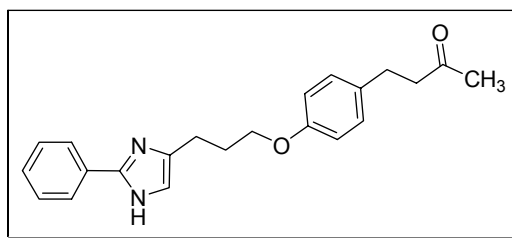
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 14,79 (s, 1 H, aust., Imi-NH), 8,13-8,10 (m, 2 H, arom.), 8,04-8,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H, arom.), 7,66-7,60 (m, 4H, arom.), 7,07-7,04 (d, J = 8,9 Hz, 2H, arom.), 4,19-4,15 (t, 2H), 2,92-2,82 (m, 3 H), 2,23-2,18 (m, 2H), 0,99-0,97 (m, 4H)

4-(4-(3-(2-Phenyl-1H-imidazol-4-yl)propoxy)phenyl)butan-2-on HCl (186)

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{HCl} \times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$

Darstellung gemäß **AAV 9** ausgehend von 1,78 g (4 mmol) **Synthon D**. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 2**, ausgehend von 2 mmol der geschützten Verbindung.

Ausbeute: 0,84 g (2,1 mmol)
 farbloser Feststoff
 (52 % d. Th. insgesamt)



M_r = 398,40 (Base: 348,44) Smp.: 71 °C

Elementaranalyse: Ber. C 66,32 H 6,70 N 7,03
 Gef. C 66,47 H 6,61 N 7,07

EI-MS: m/z (%): 348 (34) [M^{+}], 305 (35), 185 (83), 158 (100), 104 (21)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 14,99 (s, 2H, arom.), 8,18-8,14 (m, 2H, arom.), 7,64-7,62 (m, 3H, arom.), 7,59 (s, 1H, Imi-H), 7,11-7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 6,84-6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 4,00 (m, 2H, CH_2), 2,87-2,85 (m, 2H, CH_2), 2,69 (m, 4H, 2 x CH_2), 2,17-2,12 (m, 2H, CH_2), 2,07 (s, 3H, CH_3)

5-[3-(4-Benzoyl-phenoxy)-propyl]-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (176a)

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

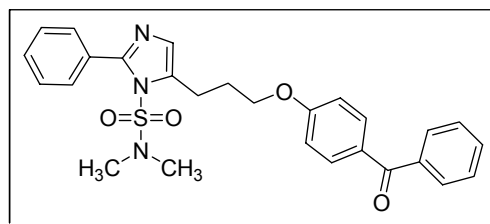
Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 1,6 g (5 mmol) **171a**.

Ausbeute: 2,2 g (4,4 mmol)
 farbloser Feststoff
 (88 % d. Th.)

M_r = 489,59 Smp.: 92 °C

ES-MS: m/z : 490 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,88-8,86 (d, *J* = 8 Hz, 2H, arom.), 7,69-7,60 (m, 10H, arom.), 7,11-7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, arom.), 4,15-4,11 (t, 2H, CH₂), 2,88-2,85 (t, 2H, CH₂), 2,50 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,92-1,90 (m, 2H, CH₂)

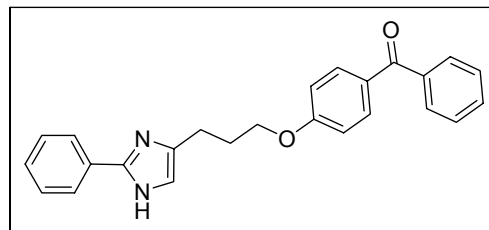


Phenyl-{4-[3-(2-phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-methanon HCl (176b)

C₂₅H₂₂N₂O₂ x HCl x 0,75 H₂O

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 3 mmol **176a**.

Ausbeute: 1,28 g (2,85 mmol)
 farbloser Feststoff
 (95 % d. Th.)



M_r = 450,43 (Base: 382,45) Smp.: 103 °C

Elementaranalyse: Ber. C 69,44 H 5,71 N 6,48

Gef. C 69,33 H 5,84 N 6,51

EI-MS: m/z (%): 382 (4) [M⁺], 185 (38), 172 (44), 158 (100), 104 (17)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14,76 (s, 1H, Imi-NH), 8,11-8,08 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H, arom.), 7,75-7,52 (m, 10H, arom.), 7,11-7,08 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H, arom.), 4,21-4,17 (t, 2H, CH₂), 2,93-2,88 (t, 2H, CH₂), 2,24-2,19 (m, 2H, CH₂)

5.5.3 2-Phenylimidazolylpropanoxyacetophenone mit *meta*-Substitution am 2-Phenylringsystem

5-(3-Chlorpropyl)-2-*m*-tolyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (177a)

C₁₅H₂₀ClN₃O₂S

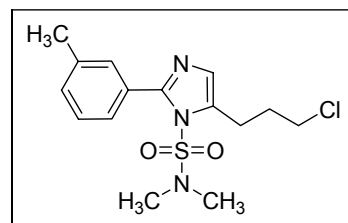
Einführung der 3-Chlorpropyl-Seitenkette entsprechend **AAV 6**, ausgehend von 5 mmol **103b**.

Ausbeute: 1 g (3 mmol)
gelbliches Öl
(61 % d. Th.)

M_r = 341,86

EI-MS: m/z (%): 342 (100) [M⁺], 235 (13), 199 (23)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,36-7,30 (m, 4H, arom.), 6,94 (s, 1H, Imidazol-H), 3,76-3,71 (m, 2H, CH₂), 2,95-2,90 (m, 2H, CH₂), 2,47 (s, 6H, 2 x CH₃), 2,35 (s, 3H, CH₃), 2,15-2,08 (m, 2H, CH₂)



1-{4-[3-(2-*m*-Tolyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-ethanon HCl (177b)

C₂₁H₂₂N₂O₂ x HCl

Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 0,68 g (2 mmol) **177a**.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**.

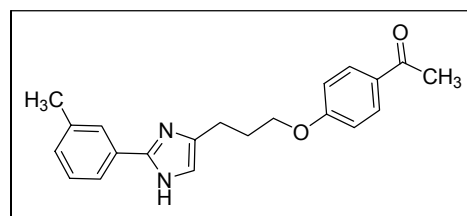
Ausbeute: 0,40 g (1,2 mmol)
farbloser Feststoff
(60 % d. Th. insgesamt über zwei Schritte)

M_r = 370.87 (Base: 334,41) Smp.: 101 °C

Elementaranalyse: Ber. C 68,01 H 6,25 N 7,55
Gef. C 67,87 H 6,25 N 7,45

ES-MS: m/z : 335 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,97-7,91 (m, 2H, arom.), 7,76-7,64 (m, 1H, arom.), 7,61-7,56 (m, 4H, arom.), 6,87-6,82 (m, 2H, arom.), 4,15-4,10 (t, 2H, CH₂), 2,91-2,87 (t, 2H, CH₂), 2,52 (s, 3H, CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃), 2,23-2,14 (m, 2H, CH₂)



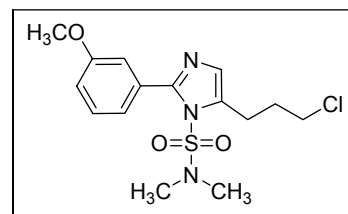
5-(3-Chlorpropyl)-2-(3-methoxyphenyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (178a)**C₁₅H₂₀ClN₃O₃S**

Einführung der 3-Chlorpropyl-Seitenkette entsprechend **AAV 6**, ausgehend von 6 mmol **104b**.

Ausbeute: 1,55 g (4,32 mmol)
 farbloses Öl
 (72 % d. Th.)

M_r = 357,86**ES-MS:** m/z : 358 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,46-7,42 (m, 3H, arom.), 7,02 (s, 1H, Imi-H), 4,32 (s, 3H, CH₃), 3,78-3,75 (m, 2H, CH₂), 2,98-2,94 (m, 2H, CH₂), 2,47 (s, 6H, 2 x CH₃), 2,22-2,18 (m, 2H, CH₂)

**1-(4-{3-[2-(3-Methoxyphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-propoxy}-phenyl)-ethanon HCl (178b)****C₂₁H₂₂N₂O₃ x HCl x 0,5 H₂O**

Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 0,71 g (2 mmol) **178a**.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**.

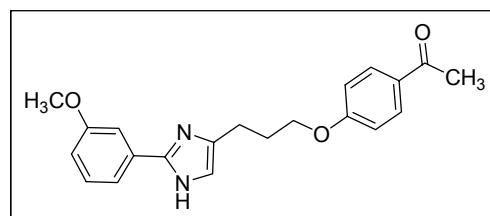
Ausbeute: 0,51 g (1,3 mmol)
 farbloser Feststoff
 (63 % d. Th. insgesamt
 über zwei Schritte)

M_r = 395,87 (Base: 350,41) Smp.: 179 °C

Elementaranalyse: Ber. C 63,71 H 6,11 N 7,08
 Gef. C 63,96 H 6,11 N 7,31

CI-MS: m/z (%): 351 (MH⁺100)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,97-7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,54-7,39 (m, 5H, arom.), 7,23-7,21 (d, 1H, arom.), 7,00-6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 4,21-4,18 (t, 2H, CH₂), 3,90 (s, 3H, CH₃), 3,02-2,97 (t, 2H, CH₂), 2,53 (s, 3H, CH₃), 2,28-2,24 (m, 2H, CH₂)



5.5.4 Darstellung der 2-(3,3-Diphenylpropyl)-imidazolylpropanoxyacetophenone

4-[3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-propyl]-2-(3,3-diphenylpropyl)-1-trityl-1*H*-imidazol (198)

4,82 g (10 mmol) **159** werden unter Argonatmosphäre in 40 ml abs. THF gelöst, auf 0 °C abgekühlt und langsam mit einer Mischung aus 6,9 ml (11 mmol) *n*-BuLi und 3 ml TMEDA versetzt. Man lässt den Ansatz 1 h bei 0 °C rühren und gibt dann 1,56 g (11 mmol) Iodmethan in einer Portion dazu. Nach 12-stündigem Rühren bei RT wird die Lösung in 250 ml H₂O gegossen und dreimal mit 75 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die org. Phase wird zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Produkt wird mittels sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + CH₃CN 5 + 1). ‘

C₄₆H₅₂N₂OSi

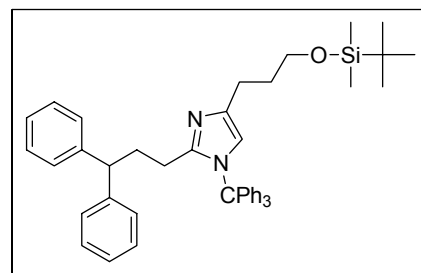
Ausbeute: 4,9 g (7,2 mmol)
farbloser, wachsartiger Feststoff
(72 % d. Th.)

M_r = 677,0 Smp.: 61 °C

HR-MS (PIEI-MS): theor.: 676,3849; gef.: 676,3845

EI-MS: m/z (%): 676 (1) [M⁺], 377 (47), 330 (10), 243 (100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,36-7,34 (m, 9H, arom.), 7,18-7,10 (m, 6H, arom.), 7,02-6,97 (m, 10H, arom.), 6,30 (s, 1H, Imi-H), 3,67-3,53 (m, 3H, CH₃), 2,46-2,42 (t, 2H, CH₂), 1,98-1,93 (m, 2H, CH₂), 1,73-1,60 (m, 4H, 2 x CH₂), 0,85 (s, 9H, *tert*-Bu), 0,0 (s, 6H, 2 x CH₃)

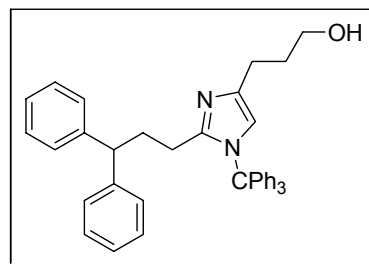


3-(2-(3,3-Diphenylpropyl)-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)propan-1-ol (Synthon C, 199)

C₄₀H₃₈N₂O

3,4 g (5 mmol) **198** werden in 40 ml abs. THF gelöst, mit 4 g Molekularsieb 4 Å versetzt und dann unter Rühren bei RT ca. 3 g Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zugegeben. Man lässt zur Vervollständigung der Reaktion weitere 1,5 h rühren, gießt dann in 75 ml H₂O und schüttelt dreimal mit 40 ml EtOAc aus. Das org. LM wird zweimal mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das LM wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + MeOH 0 – 5 %).

Ausbeute:	2,8 g (4,95 mmol) farbloser Feststoff (99 % d. Th.)
M_r = 562,74	Smp.: 198 °C
Elementaranalyse:	Ber. C 85,37 H 6,81 N 4,98 Gef. C 85,02 H 6,58 N 4,86
ES-MS:	m/z : 563 (MH ⁺)
¹H-NMR (300 MHz, DMSO):	δ 7,37-7,30 (m, 9H, arom.), 7,17-7,16 (m, 6H, arom.), 7,14-7,07 (m, 10H, arom.), 6,28 (s, 1H, Imi-H), 4,47 (s, 1H, OH, aust.), 3,51-3,49 (t, 1H), 3,40-3,36 (m, 2H, CH ₂), 2,40-2,38 (t, 2H, CH ₂), 1,98-1,90 (m, 2H, CH ₂), 1,65-1,57 (m, 4H, 2 x CH ₂)

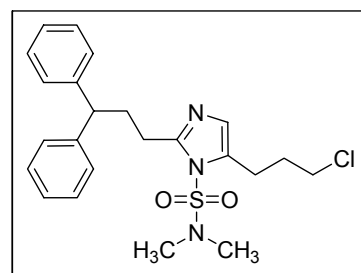


5-(3-Chlorpropyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (197)

C₂₃H₂₈N₃O₂SCI

In einem 100 ml Dreihalskolben werden 2,7 g (7,3 mmol) **7** in 25 ml THF abs. gelöst, im Trockeneisbad auf -40 °C abgekühlt und tropfenweise mit einer Mischung aus 5 ml *n*-BuLi und 4 ml TMEDA versetzt. Man lässt 1 h bei -30 °C rühren, kühlt dann auf -78 °C herab und gibt 8 mmol 1-Chlor-3-iodpropan in einer Portion dazu. Man erwärmt über Nacht auf RT, gießt die Lösung auf 150 ml Eiswasser und schüttelt dreimal mit jeweils 50 ml EtOAc aus. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Produkt am Rotationsverdampfer vom LM befreit. Reinigung erfolgt sc (SiO₂, LM: CH₂Cl₂ + EtOAc 5 + 1).

Ausbeute:	2,2 g (5 mmol) farbloses Wachs (68 % d. Th.)
M_r = 446,01	Smp.: 77 °C
Elementaranalyse:	Ber. C 61,94 H 6,33 N 9,42 Gef. C 61,56 H 6,19 N 9,19
EI-MS:	m/z (%): 446 (0,15) [M ⁺], 341 (5), 265 (12), 233 (39), 179 (11), 165 (40), 157 (100), 108 (21)
¹H-NMR (300 MHz, DMSO):	δ 7,33-7,25 (m, 8H, arom.), 7,19-7,16 (m, 2H, arom.), 6,76 (s, 1H, Imi-H), 4,11-4,06 (t, 1H, CH), 3,72-3,68 (t, 2H, CH ₂), 2,81-2,70 (m, 4H, 2 x CH ₂), 2,65 (s, 6H, 2 x CH ₃), 2,05-2,00 (m, 2H, CH ₂)



5-[3-(4-Acetyl-phenoxy)-propyl]-2-(3,3-diphenylpropyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (200a)

C₃₁H₃₅N₃O₄S

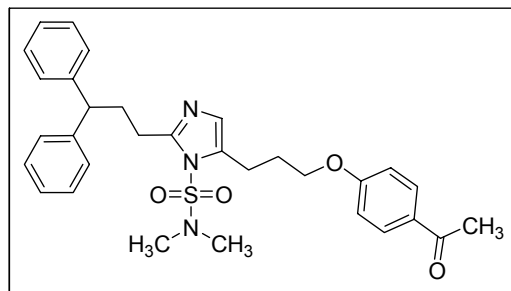
Darstellung gemäß **AAV 18** ausgehend von
1,6 g (2 mmol) **197**.

Ausbeute: 0,76 g (1,4 mmol)
farbloser Feststoff
(70 % d. Th.)

M_r = 545,69 Smp.: 168 °C

EI-MS: m/z (%): 545 (10) [M⁺], 441 (42), 437 (21), 333 (88), 276 (13), 257 (100), 243 (12), 180 (23), 167 (48), 152 (13), 121 (69), 108 (15), 94 (18)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,92-7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, arom.), 7,31-7,28 (m, 8H, arom.), 7,17-7,14 (m, 3H, arom.), 7,03-7,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, arom.), 4,12-4,08 (m, 2H, CH₂), 3,98-3,95 (m, 1H, CH), 2,72-2,69 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,54-2,51 (m, 5H), 2,46 (s, 6H, 2 x CH₂), 2,01-1,96 (m, 2H, CH₂)



1-(4-(3-(2-(3,3-Diphenylpropyl)-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)propoxy)-2-methylphenyl)ethanon (201a)

C₄₉H₄₆N₂O₂

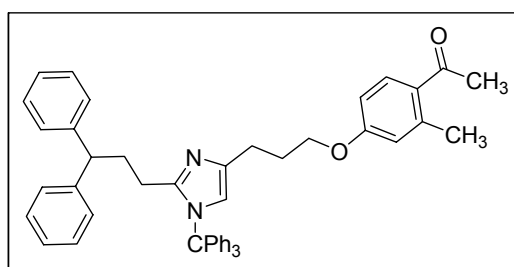
Darstellung gemäß **AAV 17** ausgehend von 1,6 g
(2 mmol) **199**.

Ausbeute: 0,54 g (0,78 mmol)
farbloser Feststoff
(78 % d. Th.)

M_r = 694,90 Smp.: 213 °C

ES-MS: m/z : 695 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,86-7,82 (d, 1H, arom.), 7,79-7,72 (m, 9H, arom.), 7,46-7,23 (m, 10H, arom.), 7,20-7,16 (m, 6H, arom.), 6,74-6,70 (m, 2H, arom.), 6,56 (s, 1H, Imi-H), 4,05-4,02 (t, 2H, CH₂), 3,89-3,86 (t, 1H, CH), 2,79-2,65 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,57 (s, 3H, CH₃), 2,50 (s, 3H, CH₃), 2,43-2,39 (m, 2H, CH₂), 2,16-2,11 (m, 2H, CH₂)

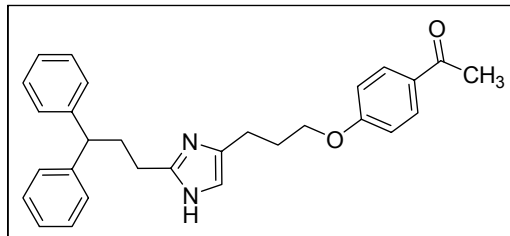


1-(4-{3-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-propoxy}-phenyl)-ethanon**Hydrogenoxalat (200b)****C₂₉H₃₀N₂O₂ x (COOH)₂ x 0,25 H₂O**

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 1**, ausgehend von 1 mmol **200a**.

Ausbeute: 0,49 g (0,92 mmol)
 farbloser Feststoff
 (92 % d. Th.)

M_r = 533,10 (Base: 438,56) Smp.: 178 °C



Elementaranalyse: Ber. C 69,84 H 6,14 N 5,25

Gef. C 69,78 H 6,03 N 5,30

EI-MS: m/z (%): 438 (3) [M⁺], 334 (55), 303 (16), 290 (20), 276 (43), 258 (90), 185 (15), 165 (28), 158 (30), 153 (26), 135 (36), 122 (66), 109 (21)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14,23 (s, 1H, Imi-NH, aust.), 7,93-7,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, arom.), 7,31-7,29 (m, 8H, arom.), 7,18-7,16 (m, 3H, arom.), 7,03-7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,11-4,09 (m, 2H, CH₂), 3,98-3,96 (m, 1H, CH), 2,72-7,0 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,54-2,51 (m, 5H), 2,04-1,99 (m, 2H, CH₂)

1-(4-{3-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-propoxy}-2-methylphenyl)-ethanon**Hydrogenoxalat (201b)****C₃₀H₃₂N₂O₂ x (COOH)₂ x 0,5 H₂O**

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend **AAV 2**, ausgehend von 0,8 mmol **201a**.

Ausbeute: 0,4 g (0,72 mmol)
 farbloser Feststoff
 (90 % d. Th.)

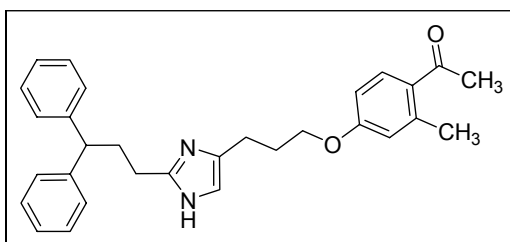
M_r = 551,62 (Base: 452,59) Smp.: 123 °C

Elementaranalyse: Ber. C 69,67 H 6,40 N 5,08

Gef. C 69,58 H 6,28 N 5,27

EI-MS: m/z (%): 452 (4) [M⁺], 348 (38), 303 (35), 290 (31), 276 (94), 272 (46), 172 (49), 165 (30), 149 (90), 135 (57), 128 (79), 96 (100)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,87-7,86 (d, 1H, arom.), 7,45-7,22 (m, 10H, arom.), 6,74-6,70 (m, 2H, arom.), 6,59 (s, 1H, Imi-H), 4,05-4,01 (t, 2H, CH₂), 3,89-3,86 (t,



1H, CH), 2,78-2,62 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,57 (s, 3H, CH₃), 2,50 (s, 3H, CH₃), 2,43-2,40 (m, 2H, CH₂), 2,16-2,14 (m, 2H, CH₂)

5.5.5 Darstellung der 2-Methylimidazolylpropanoxyacetophenon-Derivate

2-Methyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (202)

C₆H₁₁N₃O₂S

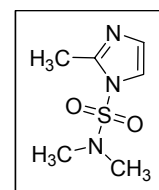
Darstellung analog **Kap. 5.3.2.2.** mit 40 mmol 2-Methylimidazol.

Ausbeute: 4,7 g (25 mmol)
farbloser, leicht zerfließender Feststoff

M_r = 189,24 (63 % d. Th.)

ES-MS: m/z: 190 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,16 (d, *J* = 1,84 Hz, 1H, Imi-H), 6,85 -6,84 (d, *J* = 1,82 Hz, 1H, Imi-H), 2,54 (s, 6H, 2 x CH₃), 2,48 (s 3H, CH₃)



5-(3-Chlorpropyl)-2-methyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (203)

C₉H₁₆N₃O₂SCI

3,78 g (20 mmol) **202** werden unter Argon in 30 ml abs. THF gelöst, auf -30 °C abgekühlt und langsam mit 12,5 ml *n*-BuLi versetzt. Nach 1 h gibt man 21 mmol 1-Chlor-3-iodpropan in einer Portion dazu und lässt über Nacht auf RT kommen.

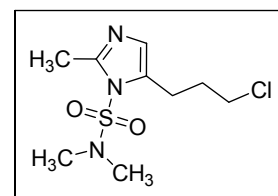
Der Ansatz wird mit 120 ml H₂O versetzt und dreimal mit EtOAc ausgeschüttelt. Das LM wird getrocknet und im Vakuum abgezogen. Das erhaltene braune Öl wird auf 6 g Kieselgel rotiert und mit einer Mischung aus CH₂Cl₂ + PE 40/60 (5 + 1) durch eine kurze Säule mit SiO₂ eluiert. Das Produkt ist für die weiteren Umsetzungen ausreichend sauber.

Ausbeute: 2,9 g (11 mmol)
gelbes Öl
(55 % d. Th.)

M_r = 265,76

EI-MS: m/z (%): 265 (16) [M⁺], 157 (36), 108 (100), 95 (45)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 6,62 (s, 1H, Imi-H), 3,41 (t, 2H, CH₂), 2,62 (t, 2H, CH₂), 2,49 (m, 6H, 2 x CH₃), 1,95 (m, 2H, CH₂), 1,60 (s, 3H, CH₃)

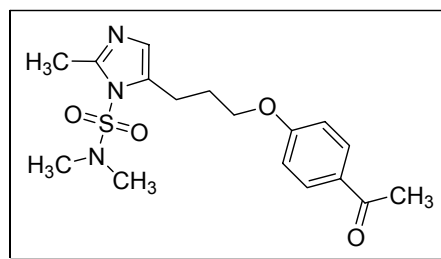


5-[3-(4-Acetyl-phenoxy)-propyl]-2-methyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (204a)**C₁₇H₂₃N₃O₄S**Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 1,3 g(5 mmol) **203**.

Ausbeute: 1,5 g (4,1 mmol)
 farbloses Wachs
 (82 % d. Th.)

M_r = 365,45**EI-MS:** m/z (%): 365 (29) [M⁺], 258 (50), 121 (97), 108 (100), 95 (53), 80 (27)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,98-7,95 (d, 2H, arom.), 7,43 (s, 1H, Imi-H), 7,02-7,00 (d, 2H, arom.), 4,22-4,20 (m, 2H, CH₂), 3,11 (m, 6H, 2 x CH₃), 3,05 (m, 2H, CH₂), 2,83 (s, 3H, CH₃), 2,54 (s, 3H, CH₃), 2,26-2,21 (m, 2H, CH₂)

**1-{4-[3-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-ethanon Hydrogenoxalat (204b)****C₁₅H₁₈N₂O₂ x (COOH)₂**731 mg (2 mmol) der Verbindung **204a** werden nach **AAV 1**

von der DMAS-Schutzgruppe befreit.

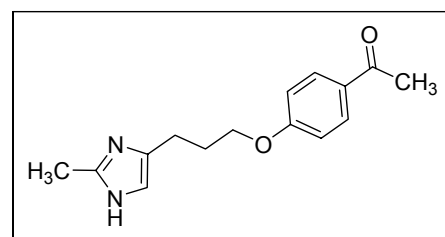
Ausbeute: 475 mg (1,84 mmol)
 farbloser Feststoff
 (92 % d. Th.)

M_r = 348,35 (Base:258,32) Smp.: 173 °C

Elementaranalyse: Ber. C 58,61 H 5,79 N 8,04
 Gef. C 58,28 H 5,73 N 7,92

EI-MS: m/z (%) 258 (12) [M⁺], 123 (51), 109 (68), 96 (100), 82 (13)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,96-7,93 (d, 2H, arom.), 6,99-6,96 (d, 2H, arom.), 6,61 (s, 1H, Imi-H), 4,06 (m, 2H, CH₂), 2,70 (m, 2H, CH₂), 2,54 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,08 (m, 2H, CH₂),

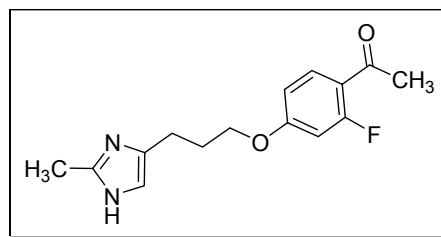


1-{2-Fluor-4-[3-(2-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-ethanon Hydrogenoxalat (206)

C₁₅H₁₇FN₂O₂ x (COOH)₂ x 0,5 H₂O

Darstellung gemäß **AAV 8** und **AAV 1** ausgehend von 0,53 g (2 mmol) **203**.

Ausbeute: 0,19 g (0,7 mmol)
farbloser Feststoff
(35 % d. Th.)



M_r = 375,34 (Base: 276,31) Smp.: 116-118 °C

Elementaranalyse: Ber. C 55,74 H 5,23 N 7,65
Gef. C 55,51 H 5,19 N 7,32

ES-MS: m/z: 277 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,92-7,88 (m, 2H, arom.), 7,26-7,22 (m, 1H, arom.), 6,61 (s, 1H, Imi-H), 4,05 (m, 2H, CH₂), 2,73 (m, 2H, CH₂), 2,54 (s, 3H, CH₃), 2,32 (s, 3H, CH₃), 2,12 (m, 2H, CH₂)

4-[3-(4-Acetyl-3-methyl-phenoxy)-propyl]-2-methyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (205a)

C₁₈H₂₅N₃O₄S

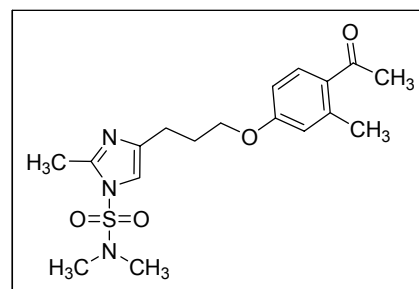
Darstellung gemäß **AAV 8** ausgehend von 1,3 g (5 mmol) **203**.

Ausbeute: 1,4 g (3,7 mmol)
farbloser Feststoff
(73 % d. Th.)

M_r = 379,47 Smp.: 122 °C

ES-MS: m/z: 380 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,76-7,73 (d, 1H, arom.), 7,27-7,21 (m, 2H, arom.), 6,73-6,72 (m, 1H, arom.), 4,08-4,04 (t, 2H, CH₂), 3,61 (t, 2H, CH₂), 2,90 (s, 3H, CH₃), 2,61 (s, 6H, 2 x CH₃), 2,54 (s, 3H, CH₃), 2,15-2,12 (m, 2H, CH₂)

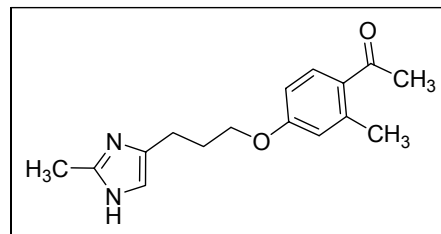


1-{2-Methyl-4-[3-(2-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-ethanon Hydrogenoxalat (205b)
C₁₆H₂₀N₂O₂ x (COOH)₂ x 0,25 H₂O

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt entsprechend

AAV 1, ausgehend von 2 mmol **205a**.

Ausbeute: 0,7 g (1,9 mmol)
 farbloser Feststoff
 (94 % d. Th.)


M_r = 366,88 (Base: 272,34) Smp.: 146-148 °C

Elementaranalyse: Ber. C 58,93 H 6,18 N 7,64
 Gef. C 59,00 H 6,15 N 7,83

ES-MS: m/z : 273 (MH⁺)

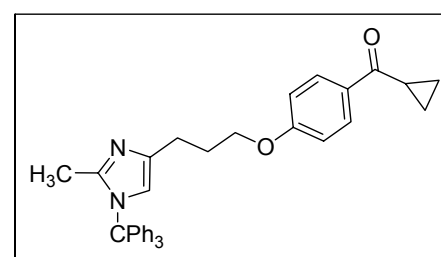
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,81-7,76 (d, 1H, arom.), 7,19-7,15 (d, 2H, arom.), 6,88-6,82 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 2H, CH₂), 2,82-2,77 (m, 2H, CH₂), 2,56 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,10-2,06 (m, 2H, CH₂),

Cyclopropyl-{4-[3-(2-methyl-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-methanon (208a)
C₃₆H₃₄N₂O₂

 Darstellung gemäß **AAV 9** ausgehend von 1,15 g (3 mmol) **Synthon B**.

Ausbeute: 0,95 g (1,8 mmol)
 farbloser Schaum
 (60 % d. Th.)

M_r = 526,67 Smp.: 64 °C

ES-MS: m/z : 527 (MH⁺), 242 (CPh₃⁺)


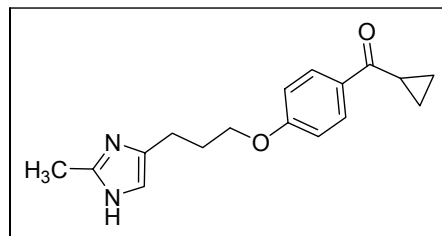
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,04-7,99 (d, 2H, arom.), 7,42-7,33 (m, 10H, arom.), 7,10-7,03 (m, 7H, arom.), 6,31 (s, 1H, Imi-H), 4,06-4,02 (m, 2H, CH₂), 2,82-2,79 (m, 1H, CH), 2,59-2,54 (m, 2H, CH₂), 2,03-1,98 (m, 2H, CH₂), 1,48 (s, 3H, CH₃), 0,98-0,95 (m, 4H, 2 x CH₂)

Cyclopropyl-{4-[3-(2-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-methanon**Hydrogenoxalat (208b)****C₁₇H₂₀N₂O₂ x (COOH)₂ x H₂O**Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe gemäß **AAV 2** mit1 mmol (0,53 g) **208a**.

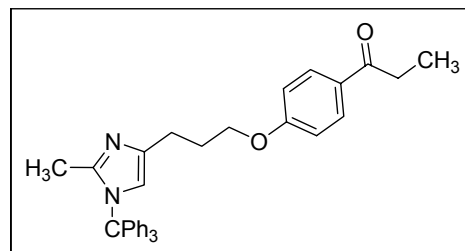
Ausbeute: 0,26 g (0,91 mmol)
 farbloser Feststoff
 (91 % d. Th.)

M_r = 392,4 (Base: 284,35) Smp.: 112 °C**HR-MS (PI-MS):** theor.: 284,1525 gef.: 284,1522**ES-MS:** m/z : 285 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,30 (s, 1H, Imi-NH, aust.), 8,05-7,99 (d, *J* = 8,3 Hz 2H, arom.), 6,98-6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, arom.), 6,31 (s, 1H, Imi-H), 4,06-4,02 (m, 2H, CH₂), 2,82-2,79 (m, 1H, CH), 2,59-2,54 (m, 2H, CH₂), 2,03-1,98 (m, 2H, CH₂), 1,48 (s, 3H, CH₃), 0,98-0,95 (m, 4H, 2 x CH₂)

**1-{4-[3-(2-Methyl-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-propan-1-on (207a)****C₃₅H₃₄N₂O₂**Darstellung gemäß **AAV 9** ausgehend von 1,15 g (3 mmol) **Synthon B**.

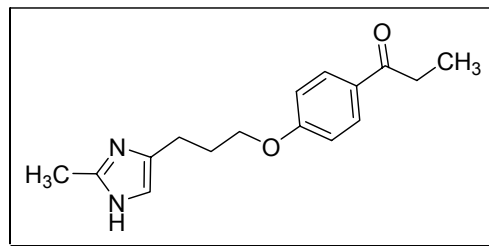
Ausbeute: 1 g (2 mmol)
 farbloser Feststoff
 (67 % d. Th.)

M_r = 514,66 Smp.: 76 °C**ES-MS:** m/z: 515 (MH⁺), 242 (CPh₃⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,96-7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, arom.), 7,72-7,62 (m, 4H, arom.), 7,38-7,32 (s, 10H, arom.), 7,15-7,10 (m, 5H, arom.), 6,93-6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, arom.), 6,42 (s, 1H, Imi-H), 4,02-4,00 (t, 2H, CH₂), 2,99-2,94 (q, *J* = 14,2 Hz, 2H, CH₂), 2,69-2,66 (t, 2H, CH₂), 2,12-2,08 (m, 2H, CH₂), 1,61 (s, 3H, CH₃), 1,18-1,15 (t, *J* = 14,2 Hz, 3H, CH₃)

1-(4-(3-(2-Methyl-1*H*-imidazol-4-yl)propoxy)phenyl)propan-1-on Hydrogenoxalat (207b)**C₁₆H₂₀N₂O₂ x (COOH)₂ x 0,25 H₂O**Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe gemäß **AAV 2** mit 1 mmol (0,52 g) **207a**.

Ausbeute: 0,33 g (0,9 mmol)
 farbloser Feststoff
 (90 % d. Th.)
M_r = 366,88 (Base: 272,34) Smp.: 177 °C

**Elementaranalyse:** Ber. C 58,93 H 6,18 N 7,64

Gef. C 59,10 H 6,10 N 7,57

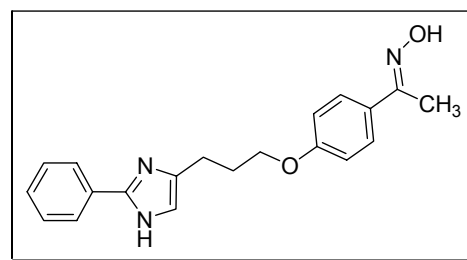
EI-MS: m/z (%) 272 (16) [M⁺], 147 (6), 123 (98), 110 (54), 96 (15), 82 (15)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,97-7,94 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H, arom.), 7,08 (s, 1H), 6,99-6,95 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H, arom.), 4,11-4,07 (m, 2H, CH₂), 3,98-3,90 (m, 2H, CH₂), 2,84-2,78 (t, 2H, CH₂), 2,58 (s, 3H, CH₃), 2,21-2,00 (m, 2H, CH₂), 1,20-1,14 (t, 3H, CH₃)

5.5.6 Darstellung der Oxim-Verbindungen**1-{4-[3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-ethanonoxim (210)****C₂₀H₂₁N₃O₂**

Die Synthese erfolgt ausgehend von 0,64 g (2 mmol) **170c**, das in 30 ml abs. EtOH suspendiert wird. Man gibt 2 g fein pulverisiertes Na₂CO₃ und 1 g Hydroxylamin-Sulfat dazu und erhitzt unter starkem Rühren 4-6 h zum Sieden. Nach dem Erkalten wird mit 60 ml H₂O versetzt und dreimal mit je 30 ml EtOAc ausgeschüttelt, die org. Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abgezogen. Das Produkt wird aus einer Mischung aus EtOH und CH₃CN umkristallisiert.

Ausbeute: 637 mg (1,9 mmol)
 farbloser Feststoff
 (95 % d. Th.)
M_r = 335,40 Smp.: 228 °C
HR-MS (PI-MS): theor.: 335, 1634
 gef.: 335,1629



EI-MS: m/z (%) 335 (7) [M⁺], 319 (13), 185 (100), 172 (19), 158 (72), 104 (23)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,33 (s, 1H, aust.), 10,97 (s, 1H, OH), 7,91-7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, arom.), 7,59-7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,44-7,39 (m, 2H, arom.), 7,30-7,25 (m, 1H, Imi-H), 6,99-6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 4,07-4,05 (m, 2H, CH₂), 2,71-2,69 (m, 2H, CH₂), 2,11-2,05 (m, 5H)

1-{4-[3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-propan-1-onoxim (**211**)

C₂₁H₂₃N₃O₂

Synthese analog Verbindung **210**, ausgehend von 1 mmol **175b**.

Ausbeute: 310 mg (0,9 mmol)
farbloser Feststoff
(90 % d. Th.)

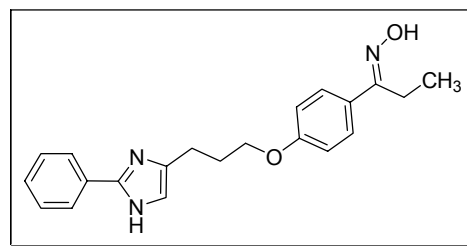
M_r = 349,43 Smp.: 204 °C

Elementaranalyse: Ber. C 72,18 H 6,63 N 12,03
Gef. C 72,21 H 6,56 N 12,02

HR-MS (PI-MS): theor.: 349,1790 gef.: 349,1783

EI-MS: m/z (%) 349 (8) [M⁺], 333 (16), 304 (16), 185 (100), 172 (17), 158 (68), 120 (9), 83 (13)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,24 (s, 1H, aust.), 10,91 (s, 1H, OH), 7,90-7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, arom.), 7,57-7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,47-7,41 (m, 2H, arom.), 7,38-7,27 (m, 1H, Imi-H), 6,96-6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 4,07-4,03 (m, 2H, CH₂), 2,70-2,65 (m, 4H, CH₂), 2,09-2,05 (m, 2H, CH₂), 1,04-0,99 (m, 3H, CH₃),



1-{4-[3-(2-Methyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propoxy]-phenyl}-ethanonoxim (**209**)

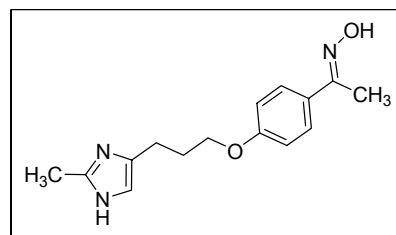
C₁₅H₁₉N₃O₂

Synthese analog Verbindung **210**, ausgehend von 0,5 mmol **204b**.

Ausbeute: 128 mg (0,47 mmol)
farbloser Feststoff
(93 % d. Th.)

M_r = 273,33 Smp.: 194-196 °C

HR-MS (PI-MS): theor.: 273,1477 gef.: 273,1472



EI-MS:	m/z (%) 273 (11) [M ⁺], 256 (9), 162 (8), 123 (100), 110 (14), 95 (48)
¹H-NMR (300 MHz, MeOD):	δ 11,01 (s, 1H, OH), 7,62-7,59 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H, arom.), 6,98-6,95 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H, arom.), 6,60 (s, 1H, Imi-H), 4,06-4,00 (m, 2H, CH ₂), 2,68-2,64 (m, 2H, CH ₂), 2,24 (s, 3H, CH ₃), 2,18 (s, 3H, CH ₃), 2,04-1,99 (m, 2H, CH ₂)

5.5.7 Darstellung diverser strukturverwandter Verbindungen

4-[3-(4-Acetylphenylamino)-propyl]-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (212a)

C₂₂H₂₆N₄O₃S

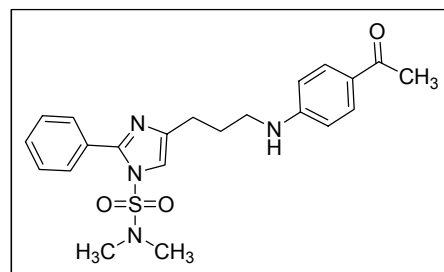
1,1 g (8 mmol) 4-Aminoacetophenon werden unter Stickstoffatmosphäre in 20 ml wasserfreiem DMF gelöst, auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit 0,5 g (12,5 mmol) NaH versetzt. Man lässt für weitere 45 min bei RT rühren und tropft dann 2,6 g (8 mmol) **185a**, gelöst in 5 ml DMF, dazu. Der Ansatz wird über Nacht bei 60 °C gerührt, auf 200 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 25 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mehrmals mit H₂O und gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom LM befreit. Die Reinigung erfolgt sc (SiO₂, EtOAc).

Ausbeute: 2 g (4,8 mmol)
farbloser Feststoff
(61 % d. Th.)

M_r = 426,53 Smp.: 161 °C

EI-MS: m/z (%) 426 (20) [M⁺], 318 (14),
171 (100), 157 (31), 148 (20), 104 (8)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,60-7,56 (m, 2H, arom.), 7,46-7,54 (m, 3H, arom.), 6,87 (s, 1H, Imi-H), 6,59-6,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, arom.), 3,34-3,28 (t, 2H, CH₂), 3,01-2,97 (m, 2H, CH₂), 2,50 (s, 3H, CH₃), 2,40 (s, 6H, 2 x CH₃), 2,09-2,04 (m, 2H, CH₂)

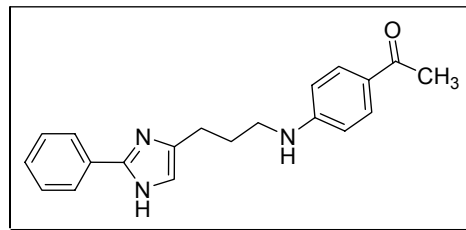


1-{4-[3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propylamino]-phenyl}-ethanon Dihydrogenoxalat (212b)

$C_{20}H_{21}N_3O \times 2(COOH)_2$

0,85 g (2 mmol) **212a** werden entsprechend **AAV 1** geschützt und als Hydrogenoxalat gefällt.

Ausbeute: 740 mg (1,48 mmol)
farbloser Feststoff
(74 % d. Th.)



$M_r = 499,47$ (Base: 319,40) Smp.: 182 °C

HR-MS (PI-MS): theor.: 319,1685 gef.: 319,1681

EI-MS: m/z (%) 319 (21) [M^+], 171 (23), 158 (100), 103 (8)

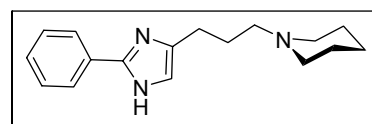
1H -NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,24 (s, 1H, Imi-H, aust.), 7,90-7,87 (m, 2H, arom.), 7,71-7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, arom.), 7,44-7,39 (m, 2H, arom.), 7,32-7,27 (m, 1H, arom.), 6,88 (m, 1H, NH, aust.), 6,71-6,67 (m, 1H, Imi-H), 6,59-6,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, arom.), 3,19-3,12 (m, 2H, CH_2), 2,66-2,61 (m, 2H, CH_2), 2,38 (s, 3H, CH_3), 1,95-1,87 (m, 2H, CH_2)

1-(3-(2-Phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)propyl)piperidin Dihydrogenoxalat (213)

$C_{17}H_{23}N_3 \times 2(COOH)_2$

In einer Lösung aus jeweils 10 ml Dioxan und H_2O werden 2,5 g K_2CO_3 gelöst und mit 10 mmol (0,85 g) Piperidin versetzt. Man erhitzt die Lösung auf 80 °C und gibt über einen Zeitraum von 1,5 h in mehreren Portionen 1,6 g (4,9 mmol) 5-(3-Chlorpropyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid **173a**, gelöst in 5 ml Dioxan, dazu. Man lässt über Nacht bei konstanter Temperatur rühren, neutralisiert vorsichtig mit konz. HCl, gibt weitere 10 ml 4 M HCl dazu und lässt 2 h refluxieren. Danach wird der Ansatz auf 80 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 25 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vom LM befreit. Das resultierende Öl wird in wenig EtOH aufgenommen und als Dihydrogenoxalat gefällt. Das Oxalatsalz wird aus kochendem EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1,6 g (4,3 mmol)
farbloser Feststoff
(88 % d. Th.)



$M_r = 449,45$ (Base: 269,38) Smp.: 155 °C

Elementaranalyse: Ber. C 56,12 H 6,05 N 9,35

Gef. C 55,94 H 6,29 N 9,26

ES-MS: m/z: 270 (MH^+)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,94-7,91 (m, 2H, arom.), 7,62-7,59 (m, 3H, arom.), 7,38 (s, 1H, Imi-H), 3,21-3,16 (m, 2H, CH₂), 2,82-2,78 (m, 2H, CH₂), 2,21-2,15 (m, 2H, CH₂), 1,86-1,17 (m, 10H, Piperidin-CH₂)

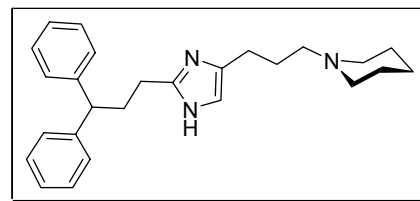
1-(3-(2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl)propyl)piperidin Dihydrogenoxalat (214)

C₂₆H₃₃N₃ x 2 (COOH)₂ x 0,25 H₂O

Synthese analog **213** mit 0,8 g (1,8 mmol) 5-(3-Chlorpropyl)-2-(3,3-diphenyl-propyl)-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid **197** und 0,34 g (4 mmol) Piperidin und 1 g K₂CO₃.

Ausbeute: 0,58 g (1,5 mmol)
farbloser Feststoff
(83 % d. Th.)

M_r = 571,76 (Base: 387,56) Smp.: 153 °C



Elementaranalyse: Ber. C 62,98 H 6,61 N 7,34
Gef. C 62,98 H 6,72 N 7,29

ES-MS: m/z: 388 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,28-7,27 (m, 8H, arom.), 7,18-7,16 (m, 2H, arom.), 7,10 (s, 1H, Imi-H), 3,99-3,96 (t, 1H, CH), 3,11-3,09 (m, 2H, CH₂), 2,80-2,76 (m, 2H, CH₂), 2,73-2,68 (m, 2H, CH₂), 2,61-2,57 (m, 2H, CH₂), 2,11-2,07 (m, 2H, CH₂), 1,90-1,54 (m, 10H, Piperidin-CH₂)

5.6 Machbarkeitsstudie: Einführung von Seitenketten in 4/5-Stellung des Imidazolkerns

5.6.1 Lithiierung und Reaktion mit Elektrophilen

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 18**):

10 mmol des geschützten Phenylimidazols werden unter Argon in 40 ml abs. THF gelöst, auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und langsam mit 11 mmol *n*-BuLi versetzt. Man rührt den Ansatz 1 h bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, kühlt auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herunter, und gibt dann das Elektrophil in einer Portion dazu. Man lässt den Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gießt auf 150 ml H_2O und schüttelt dreimal mit je 50 ml Essigester aus. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Detaillierte Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung siehe unten.

5-Methyl-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (227)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

Darstellung gemäß **AAV 18** mit 20 mmol Iodmethan. Aufarbeitung erfolgt Säulenchromatographisch (SiO_2 , LM: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{EtOAc} + \text{MeOH}$ 5 + 1 + 0,5). Das Produkt unterscheidet sich durch die blau-violette Fluoreszenz bei 366 nm von der Ausgangsverbindung.

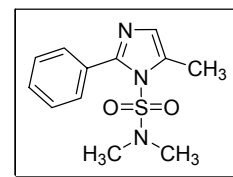
Ausbeute: 2,60 g (9,8 mmol)
farbloser Feststoff
(98 % d. Th.)

$M_r = 265,33$ Smp.: $149\text{ }^{\circ}\text{C}$

Elementaranalyse: Ber. C 54,32 H 5,70 N 15,84
Gef. C 54,29 H 5,65 N 15,55

ES-MS: m/z (%): 265 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7,46-7,41 (m, 5H, arom.), 6,88 (s, 1H, Imi-H), 2,47 (s, 6H, 2 x CH_3), 2,36 (s, 3H, CH_3)

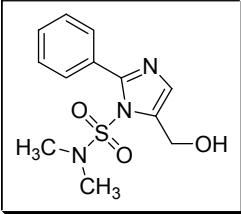


5-Hydroxymethyl-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (187)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

Darstellung gemäß **AAV 18** mit 15 mmol festem Paraformaldehyd, das in einer Portion zugegeben wird.

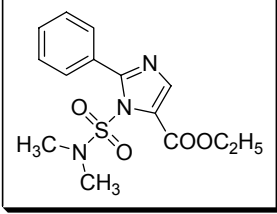
Das Produkt kristallisiert beim Einrotieren analysenrein aus dem Essigester aus.

Ausbeute:	2,5 g (8,9 mmol)	
	farbloser Feststoff	
	(89 % d. Th.)	
M_r = 281,33	Smp. 135-137 °C	
Elementaranalyse:	Ber. C 51,23 H 5,37 N 14,94	
	Gef. C 51,34 H 5,25 N 14,92	
EI-MS:	m/z (%): 281 (18) [M ⁺], 157 (86), 145 (100), 104 (38)	
¹H-NMR (300 MHz, DMSO):	δ 7,53-7,45 (m, 5H, arom.), 7,03 (s, 1H, Imi-H), 5,32 (t, <i>J</i> = 5,66 Hz, 1H, OH), 4,62 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H, CH ₂), 2,47 (m, 6H, 2 x CH ₃)	

3-Dimethylsulfamoyl-2-phenyl-3*H*-imidazol-4-carbonsäureethylester (217)

C₁₄H₁₇N₃O₄S

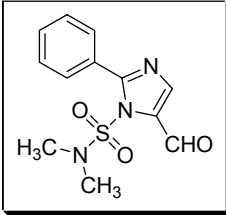
Darstellung gemäß **AAV 18** mit 1,5 mmol Ethylchloroformiat, das in einer Portion zugegeben wird. Die Reinigung erfolgt sc (SiO₂, LM: EtOAc).

Ausbeute:	2,97 g (9,2 mmol)	
	farbloser Feststoff	
	(92 % d. Th.)	
M_r = 323,37	Smp.: 109-110 °C	
Elementaranalyse:	Ber. C 52,00 H 5,30 N 12,99	
	Gef. C 51,88 H 5,11 N 12,94	
EI-MS:	m/z (%): 323 (40) [M ⁺], 215 (100), 143 (58), 161 (9), 104 (61)	
¹H-NMR (300 MHz, CD ₃ CN):	δ 8,06 (s, 1H, arom.), 7,63-7,57 (m, 2H, arom), 7,52-7,48 (m, 3H, arom.), 4,32-4,30 (q, <i>J</i> = 7,11, 2H, CH ₂), 2,56 (s, 6H, 2 x CH ₃), 1,36-1,33 (t, <i>J</i> = 7,12, 3H, CH ₃)	

5-Formyl-*N,N*-dimethyl-2-phenyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (216)

C₁₂H₁₃N₃O₃S

Darstellung gemäß **AAV 18** mit 25 mmol Dimethylformamid, das in einer Portion zugegeben wird. Das Produkt wird aus einer Mischung von Isopropanol und *n*-Hexan (5 + 2) umkristallisiert.

Ausbeute:	2,4 g (8,7 mmol)	
	farbloser Feststoff (instabil)	
	(87 % d. Th.)	
M_r = 279,31	Smp.: 78 °C	

Elementaranalyse: Ber. C 51,60 H 4,69 N 15,04
 Gef. C 51,44 H 4,51 N 14,88

EI-MS: m/z (%): 279 (14) [M⁺], 199 (25), 171 (51), 108 (100)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 10,09 (s, 1H, CHO), 7,82 (s, 1H, Imi-H), 7,66-7,63 (m, 2H, arom.), 7,55-7,51 (m, 3H, arom.), 2,53 (s, 6H, 2 x CH₃)

5-(2-Hydroxy-ethyl)-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (119)

C₁₃H₁₇N₃O₃S

Darstellung gemäß **AAV 18** mit 20 mmol **102a** und 8 ml Ethylenoxid, das unter Argon in ein graduiertes Schlenkrohr einkondensiert wird.

Aufreinigung des Produktes erfolgt durch sc (SiO₂, LM: EtOAc + MeOH 0 – 15 %). Das Produkt wird aus wenig EtOAc umkristallisiert.

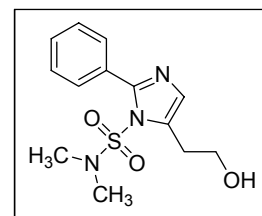
Ausbeute: 4,37 g (14,8 mmol)
 farbloser Feststoff
 (74 % d. Th.)

M_r = 295,36 Smp.: 110-112 °C

Elementaranalyse: Ber. C 52,86 H 5,80 N 14,23
 Gef. C 52,84 H 5,99 N 14,41

EI-MS: m/z (%): 295 (17) [M⁺], 157 (100)

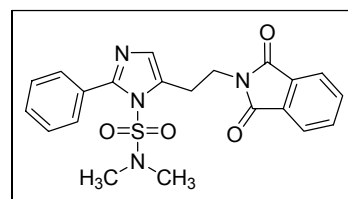
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,51 – 7,44 (m, 5H, arom.), 6,94 (s, 1H, Imi-H), 4,78 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H, OH), 3,71 (q, *J* = 12 Hz, 2H, CH₂), 2,95 (t, *J* = 12 Hz, 2H, CH₂), 2,48 (s, 6H, 2 x CH₃)



5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-2-phenyl-imidazol-1-sulfonsäure-Dimethylamid (214)

C₂₁H₂₀N₄O₄S

Man löst bei 0 °C unter Argon 10 mmol **119** (2,95 g), 10 mmol (2,62 g) TPP und 10 mmol (1,47 g) Phthalimid in 25 ml abs. THF. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist, tropft man langsam 11 mmol DIAD hinzu und lässt den Ansatz auf RT kommen. Es wird für weitere 15 h bei RT gerührt, mit 100 ml H₂O versetzt und dreimal mit je 50 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man entfernt das LM im Vakuum und reinigt das Produkt sc (SiO₂, LM: EtOAc). Das Produkt wird aus 2-Propanol umkristallisiert.



Ausbeute:	3,6 g (8,5 mmol)
	farbloser Feststoff
	(85 % d. Th.)
M_r = 424,47	Smp.: 110-112 °C
Elementaranalyse:	Ber. C 59,42 H 4,75 N 13,20
	Gef. C 59,35 H 4,85 N 13,15
EI-MS:	m/z (%): 424 (4) [M ⁺], 316 (100), 160 (34), 108 (10)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl ₃):	δ 7,88-7,82 (m, 4H, arom.), 7,48-7,46 (m, 5H, arom.), 6,85 (s, 1H, Imi-H), 3,95-3,90 (t, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H, CH ₂), 3,17-3,13 (t, <i>J</i> = 12,6 Hz, 2H, CH ₂), 2,46 (s, 6H, 2 x CH ₃)

5.6.2 Ausgangsverbindungen für die Suzuki-Kopplung

4-Brom-2-phenyl-1*H*-imidazol (230a)

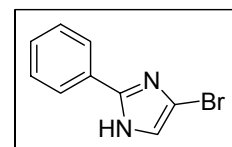
C₉H₇BrN₂

8,65 g (60 mmol) 2-Phenylimidazol werden in 100 ml DMF gelöst. Es wird eine Lösung aus 11,6 g (65 mmol) *N*-Bromsuccinimid in 100 ml DMF über einen Zeitraum von 1,5 h zugetropft und für weitere 48 h bei RT gerührt. Danach wird die Lösung bis zur zähflüssigen Konsistenz abrotiert und mit 70 ml kaltem CHCl₃ versetzt. Man gibt so viel eiskalten PE (40-60) dazu, bis sich ein kristalliner NS bildet. Der Kolben wird für 1 h in den Eisschrank gestellt, bis die Fällung abgeschlossen ist, und der NS über eine Fritte abgesaugt. Das kristalline Produkt besteht aus einem Gemisch aus **4-Brom-2-phenyl-1*H*-imidazol** und **4,5-Dibrom-2-phenyl-1*H*-imidazol**. Die Isolierung der Produkte erfolgt säulenchromatographisch (SiO₂, LM: PE + EtOAc 1 + 2).

Ausbeute: 1,96 g (8,8 mmol)
farbloser Feststoff

M_r = 223,07 (44 % d. Th.)

Analytische Daten entsprechen Lit..¹⁹²

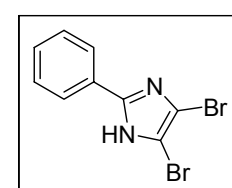


4,5-Dibrom-2-phenyl-1*H*-imidazol (230b)

C₉H₆Br₂N₂

Ausbeute: 3,62 g (12,0 mmol)
farbloser Feststoff
(60 % d. Th.)

M_r = 301,97



Elementaranalyse: Ber. C 35,80 H 2,00 N 9,28

Gef. C 35,43 H 1,89 N 9,19

EI-MS: m/z (%): 302 (100) [M⁺], 300 (50)

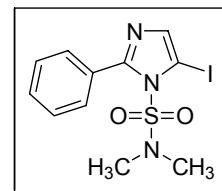
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 13,6 (s, 1H, Imi-NH, aust.), 7,89-7,85 (m, 2H, arom.), 7,49-7,41 (m, 3H, arom.)

5-Iod-2-phenyl-1*H*-imidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (231a)

C₁₁H₁₂IN₃O₂S

Synthese gemäß **AAV 18** mit a) 1,2-Diodethan, b) Iodacetonitril, c) Iodessigsäureethylester oder d) I₂ in THF. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (SiO₂, LM: EtOAc). Das Produkt wird aus wenig 2-Propanol+CH₃CN (3+1) umkristallisiert.

Ausbeute: a) 3,4 g (9 mmol, 90 % d. Th.),
b) 3 g (8,1 mmol, 81 % d. Th.),
c) 2,9 g (7,9 mmol, 79 % d. Th.)
d) 3,4 g (9 mmol, 90 % d. Th.)
farbloser, lichtempfindlicher Feststoff



M_r = 377,20 Smp.: 132 °C

Elementaranalyse: Ber. C 35,03 H 3,21 N 11,14
Gef. C 34,70 H 3,24 N 10,78

EI-MS: m/z (%): 376 (47) [M⁺], 268 (100), 186 (31), 142 (14), 115 (15)

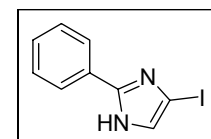
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,85 (s, 1H, arom.), 7,61-7,58 (m, 2H, arom.), 7,51-7,45 (m, 3H, arom.), 2,64 (s, 6H, 2 x CH₃)

4-Iod-2-phenyl-1*H*-imidazol (231b)

C₉H₇IN₂

Die Verbindung wird entsprechend der **AAV 1** mit HCl entschützt und danach säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc). Das Produkt wird aus wenig CH₃CN umkristallisiert.

Ausbeute: 1,35 g (5 mmol)
farbloser Feststoff
(100 % d. Th.)



M_r = 270,07

Elementaranalyse: Ber. C 40,03 H 2,61 N 10,37
Gef. C 40,43 H 2,83 N 10,42

EI-MS: m/z (%): 270 (100) [M⁺], 143 (51), 104 (12,5)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,89 (s, 1H, Imi-NH, aust.), 7,89-7,87 (m, 2H, arom.), 7,47-7,35 (m, 4H, arom.)

5.6.3 Horner-Emmons-Reaktion zur Generierung einer C-3-Kette

2-Phenyl-1-trityl-1H-imidazol (179)

C₂₈H₂₂N₂

5,76 g (40 mmol) 2-Phenylimidazol und 14 g (40 mmol) Tritylchlorid werden unter N₂ in 300 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst und tropfenweise mit 4,1 g (41 mmol) NEt₃ versetzt. Nach der vollständigen Zugabe des NEt₃ lässt man den Ansatz weitere 15 h bei RT rühren, versetzt mit 300 ml H₂O und extrahiert dreimal mit je 100 ml CH₂Cl₂. Die org. Phase wird zweimal mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das LM wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das Produkt aus einer Mischung aus CH₃CN und MeOH (5 + 1) umkristallisiert.

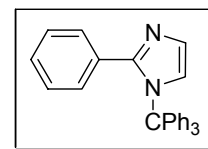
Ausbeute: 11,6 g (30 mmol)
farbloser Feststoff
(100 % d. Th.)

M_r = 386,49 Smp.: 206 °C

Elementaranalyse: Ber. C 87,01 H 5,74 N 7,25
Gef. C 86,84 H 5,69 N 7,24

ES-MS: m/z (%): 387 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,35-7,30 (m, 9H, arom.), 7,28-7,25 (m, 6H, arom.), 7,06-7,03 (m, 3H, arom.), 6,93-6,82 (m, 2H, arom.), 6,70-6,67 (m, 2H, arom.)



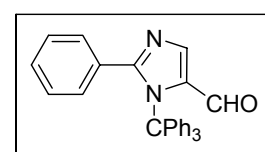
2-Phenyl-1-trityl-1H-imidazole-5-carbaldehyd (180)

C₂₉H₂₂N₂O

10 mmol **179** wird in 50 ml THF abs. gelöst und im Eisbad auf 0 - 5 °C abgekühlt. Es folgt die tropfenweise Zugabe von 11 mmol *n*-BuLi. Man lässt den Ansatz innerhalb von 1,5 h auf 15 °C erwärmen, gibt 20 ml abs. DMF dazu und lässt bei RT weitere 4 h rühren. Man gießt den Ansatz in 150 ml Eiswasser und extrahiert dreimal mit je 50 ml CH₂Cl₂. Nach Entfernung des LM wird das Produkt sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc).

Ausbeute: 3,15 g (7,6 mmol)
farbloser Feststoff
(76 % d. Th.)

M_r = 414,50 Smp.: 179-181 °C



Elementaranalyse: Ber. C 84,03 H 5,35 N 6,76

Gef. C 83,91 H 5,35 N 6,71

ES-MS: m/z (%): 415 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9,76 (s, 1H, CHO), 7,82 (s, 1H, Imi-H), 7,36-7,31 (m, 9H, arom.), 7,09-7,02 (m, 8H, arom.), 6,89-6,84 (m, 2H, arom.), 6,68-6,65 (m, 2H, arom.)

(E)-Methyl 3-(2-phenyl-1-trityl-1H-imidazol-5-yl)acrylat (181)

C₃₂H₂₆N₂O₂

24 mmol NaH (1 g, w = 60 % in Paraffin) werden in 100 ml DME suspendiert und tropfenweise mit 24 mmol (4,37 g) Trimethylphosphonoacetat (TMPA) versetzt. Man lässt 30 min bei 45 °C rühren und gibt dann zügig 16 mmol (4,5 g) **180**, gelöst in 20 ml DME, dazu und rührt für weitere 50 min bei 55 - 60 °C. Die entstandene gelbliche Suspension wird auf 180 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des LM wird der Rückstand sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + CH₂Cl₂, 5 + 1). Das Produkt wird aus wenig EtOAc umkristallisiert.

Ausbeute: 5,93 g (12,6 mmol)

farbloser Feststoff

(79 % d. Th.)

M_r = 470,56

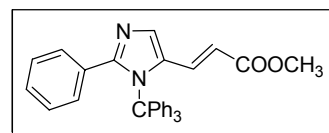
Smp.: 201-203 °C

Elementaranalyse: Ber. C 81,68 H 5,57 N 5,95

Gef. C 81,58 H 5,58 N 5,87

ES-MS: m/z : 471 (MH⁺), 242 (PhC⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,00-7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,47-7,14 (m, 21H, arom.), 6,39-6,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H, CH), 3,53 (s, 3H, CH₃)



3-(2-Phenyl-1-trityl-1H-imidazol-5-yl)propan-1-ol (Synthon D, 182)

C₃₁H₂₈N₂O

2,35 g (5 mmol) **181** werden in 10 ml abs. THF gelöst und langsam unter Eiskühlung in eine Suspension aus 2,5 g LiAlH₄ in 50 ml abs. THF getropft. Nach vollständiger Zugabe wird der Ansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt und danach überschüssiges Alanat mit einer Mischung aus MeOH/H₂O zerstört. Die Suspension wird mit 2 ml NaOH (w = 40 %) versetzt und über eine Keramikfritte (Porengröße 3) abgesaugt. Der weiße Rückstand wird mit THF nachgewaschen und das klare Filtrat am Rotationsverdampfer auf ca. 30 ml eingengt, mit 20 ml

H₂O versetzt und dreimal mit je 40 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Der farblose Rückstand wird auf ca. 5 g Kieselgel rotiert und mittels einer kurzen Säule sc gereinigt (SiO₂, LM: EtOAc + MeOH 0 – 5 %). Das Produkt wird aus wenig EtOAc umkristallisiert.

Ausbeute: 1,02 g (2,3 mmol)

farbloser Feststoff

(46 % d. Th.)

M_r = 444,57

Smp.: 168 °C

EI-MS:

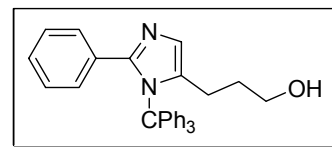
m/z (%): 444 (1) [M⁺], 243 (93), 239 (15), 201 (21), 171 (17), 165 (100), 157 (26)

HR-MS

theor.: 445, 2280, gef.: 445, 2283

¹H-NMR (300 MHz, DMSO):

δ 7,85-7,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, arom.), 7,40-7,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, arom.), 7,35-7,15 (m, 17H, arom.), 4,32-4,29 (m, 1H, OH), 2,99-2,97 (m, 2H, CH₂), 1,85-1,82 (m, 2H, CH₂), 1,22-1,17 (m, 2H, CH₂)



Anhang: Kristallographische Daten^(a)**Verbindung 161, Synthon B**

Empirical formula ; C₂₆ H₂₆ N₂ O

Formula weight ; 382.49

Crystal size ; 0.18 x 0.18 x 0.16 mm

Crystal description ; prism

Crystal colour ; translucent, colourless

Crystal system; Triclinic

Space group ; $P\bar{1}$

Unit cell dimensions	a = 8.8746(13) Å	alpha = 107.533(18) deg.
	b = 11.0965(18) Å	beta = 101.392(18) deg.
	c = 12.9095(19) Å	gamma = 94.910(19) deg.

Volume ; 1173.9(4) Å³

Z, Calculated density ; 2, 1.082 Mg/m³

Absorption coefficient ; 0.066 mm⁻¹

F(000) ; 408

Data Collection ;

Measurement device type ; STOE-IPDS diffractometer

Measurement method ; rotation

Temperature ; 173(1) K

Wavelength ; 0.71073 Å

Monochromator ; graphite

Theta range for data collection ; 1.95 to 20.00 deg.

Index ranges ; -8 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 10, 0 ≤ l ≤ 12

Reflections collected / unique ; 2090 / 2090 [R(int) = 0.0000]

Reflections greater I > 2σ(I); 1376

Absorption correction ; None

Refinement ;

Refinement method ; Full-matrix least-squares on F²

Hydrogen treatment

Data / restraints / parameters ; 2090 / 0 / 265

Goodness-of-fit on F² ; 0.871

Final R indices [I > 2σ(I)] ; R1 = 0.0506, wR2 = 0.1280

^(a) Die vollständigen Datensätze sind beim Institut für Medizinische Chemie 1 der Universität Regensburg erhältlich

R indices (all data) ; $R1 = 0.0722$, $wR2 = 0.1364$

Absolute structure parameter ;.

Largest diff. peak and hole ; 0.251 and -0.186 e.Å⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² $\times 10^3$) for d186w.

$U(eq)$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

; x ; y ; z ; $U(eq)$

O(1);-3361(4);5351(3);-795(2);66(1)
 N(1);603(3);2869(3);3061(2);30(1)
 N(2);1267(4);3969(3);1987(3);44(1)
 C(1);1647(4);3093(3);2457(3);35(1)
 C(2);-71(5);4342(4);2310(3);41(1)
 C(3);-481(5);3681(3);2961(3);38(1)
 C(4);3047(5);2459(4);2316(4);51(2)
 C(5);-872(5);5332(4);1941(3);48(2)
 C(6);-1802(5);4839(4);746(3);54(2)
 C(7);-2687(5);5800(4);362(3);51(2)
 C(8);667(4);1984(3);3748(3);28(1)
 C(9);904(4);681(3);2972(3);28(1)
 C(10);1936(5);-80(3);3315(3);36(1)
 C(11);2138(5);-1227(4);2566(4);46(2)
 C(12);1292(6);-1632(4);1462(4);50(2)
 C(13);251(5);-904(4);1112(3);46(2)
 C(14);66(5);236(4);1853(3);37(1)
 C(15);-915(4);1887(3);4096(3);28(1)
 C(16);-2150(4);902(3);3519(3);36(1)
 C(17);-3559(4);901(4);3843(3);42(2)
 C(18);-3761(4);1865(4);4739(3);40(2)
 C(19);-2538(5);2854(4);5329(3);37(1)
 C(20);-1138(4);2863(3);5013(3);33(1)
 C(21);1967(4);2570(3);4817(3);29(1)
 C(22);2159(4);1973(3);5628(3);33(1)
 C(23);3287(5);2480(4);6620(3);42(2)
 C(24);4241(5);3629(4);6844(4);51(2)
 C(25);4029(5);4256(4);6059(4);49(2)

C(26);2911(4);3744(3);5060(3);37(2)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for d186w.

	x	y	z	U(eq)
H(1O);	-2590(60);	5450(40);	-1140(40);	79
H(3);	-1333;3755;	3283;46		
H(4A);	2730;1552;	1975;61		
H(4B);	3741;2634;	3034;61		
H(4C);	3569;2784;	1849;61		
H(5A);	-96;6049;	2028;58		
H(5B);	-1561;5645;	2424;58		
H(6A);	-2540;4095;	653;64		
H(6B);	-1101;4560;	263;64		
H(7A);	-3500;5985;	764;61		
H(7B);	-1981;6590;	543;61		
H(10);	2501;180;	4054;42		
H(11);	2837;-1720;	2807;55		
H(12);	1429;-2392;	962;59		
H(13);	-328;-1179;	376;55		
H(14);	-634;722;	1602;44		
H(16);	-2036;238;	2911;42		
H(17);	-4375;236;	3446;50		
H(18);	-4705;1856;	4948;47		
H(19);	-2661;3512;	5938;45		
H(20);	-326;3530;	5416;40		
H(22);	1512;1213;	5503;39		
H(23);	3406;2047;	7138;51		
H(24);	5004;3971;	7506;61		
H(25);	4648;5036;	6204;59		
H(26);	2788;4185;	4547;45		

Verbindung 199, Synthon C

Empirical formula ; C₄₀ H₃₈ N₂ O

Formula weight ; 562.72

Crystal size ; 0.340 x 0.320 x 0.140 mm

Crystal description ; prism

Crystal colour ; translucent, colourless

Crystal system; Triclinic

Space group ; $P\bar{1}$

Unit cell dimensions	a = 9.7245(9) Å	alpha = 90.781(11) deg.
	b = 11.8605(11) Å	beta = 105.199(11) deg.
	c = 14.1530(13) Å	gamma = 98.943(11) deg.

Volume ; 1553.6(3) Å³

Z, Calculated density ; 2, 1.203 Mg/m³

Absorption coefficient ; 0.072 mm⁻¹
 F(000) ; 600
 Data Collection ;
 Measurement device type ;STOE-IPDS diffractometer
 Measurement method ; rotation
 Temperature ;173(1) K
 Wavelength ; 0.71073 Å
 Monochromator ; graphite
 Theta range for data collection ; 2.20 to 25.91 deg.
 Index ranges ; -11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 17
 Reflections collected / unique ;11057 / 5602 [R(int) = 0.0287]
 Reflections greater I > 2σ(I); 3558

Absorption correction ; None
 Max. and min. transmission ; 0.990 and 0.976
 Refinement method ; Full-matrix least-squares on F²
 Hydrogen treatment
 Data / restraints / parameters ; 5602 / 0 / 397
 Goodness-of-fit on F² ; 0.824
 Final R indices [I>2σ(I)] ; R1 = 0.0329, wR2 = 0.0624
 R indices (all data) ; R1 = 0.0629, wR2 = 0.0680
 Absolute structure parameter ;.
 Largest diff. peak and hole ; 0.170 and -0.141 e.Å⁻³

Table 2. Atomic coordinates (× 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³) for d201.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

; x ; y ; z ; U(eq)

O(1);-1501(1);1326(1);5883(1);37(1)	C(5);7257(2);4992(1);3317(1);42(1)
N(1);2219(1);2614(1);2839(1);25(1)	C(6);6422(2);5310(1);2438(1);38(1)
N(2);1748(1);911(1);3438(1);27(1)	C(7);4981(2);4821(1);2092(1);31(1)
C(1);2719(2);3490(1);2192(1);24(1)	C(8);1907(1);4519(1);2213(1);24(1)
C(2);4346(2);3972(1);2596(1);26(1)	C(9);2274(2);5215(1);3081(1);31(1)
C(3);5186(2);3677(1);3487(1);31(1)	C(10);1570(2);6131(1);3155(1);34(1)
C(4);6630(2);4186(1);3847(1);39(1)	C(11);507(2);6388(1);2362(1);34(1)

C(12);143(2);5720(1);1499(1);35(1)	C(27);6598(2);-1148(1);2595(1);33(1)
C(13);837(2);4786(1);1422(1);29(1)	C(28);7427(2);-1712(1);3331(1);39(1)
C(14);2316(1);2873(1);1152(1);24(1)	C(29);6815(2);-2249(1);4019(1);44(1)
C(15);3259(2);2882(1);564(1);30(1)	C(30);5390(2);-2215(1);3971(1);44(1)
C(16);2815(2);2284(1);-353(1);34(1)	C(31);4556(2);-1653(1);3225(1);37(1)
C(17);1432(2);1673(1);-693(1);35(1)	C(32);3642(2);-1413(1);747(1);27(1)
C(18);488(2);1648(1);-108(1);33(1)	C(33);3392(2);-2597(1);813(1);34(1)
C(19);926(2);2234(1);806(1);28(1)	C(34);2883(2);-3322(1);-35(1);39(1)
C(20);2572(2);1531(1);2961(1);25(1)	C(35);2601(2);-2887(1);-954(1);38(1)
C(21);788(2);1588(1);3614(1);26(1)	C(36);2814(2);-1713(1);-1029(1);36(1)
C(22);1055(2);2630(1);3244(1);26(1)	C(37);3324(2);-985(1);-185(1);32(1)
C(23);3723(2);1064(1);2619(1);28(1)	C(38);-275(2);1128(1);4163(1);30(1)
C(24);3082(2);29(1);1879(1);29(1)	C(39);-1376(2);1873(1);4261(1);36(1)
C(25);4260(2);-565(1);1646(1);28(1)	C(40);-2324(2);1328(1);4887(1);37(1)
C(26);5144(2);-1120(1);2522(1);27(1)	

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for d201.

; x ; y ; z ;U(eq)

H(1O);-1629(19);650(16);6062(14);45	H(23A);4311(16);1659(13);2342(12);33
H(3);4770;3123;3855;37	H(23B);4371(17);808(12);3199(12);33
H(4);7187;3980;4458;47	H(24A);2438;-527;2151;35
H(5);8247;5322;3553;51	H(24B);2491;288;1265;35
H(6);6840;5865;2072;46	H(25);4953;47;1458;33
H(7);4412;5066;1501;37	H(27);7030;-773;2129;39
H(9);3014;5057;3625;37	H(28);8412;-1727;3362;47
H(10);1817;6584;3753;40	H(29);7375;-2641;4522;52
H(11);32;7019;2412;41	H(30);4971;-2576;4448;53
H(12);-582;5896;952;42	H(31);3573;-1637;3199;44
H(13);574;4331;825;35	H(33);3570;-2911;1439;41
H(15);4213;3297;786;35	H(34);2729;-4126;21;47
H(16);3472;2299;-747;41	H(35);2265;-3386;-1527;45
H(17);1134;1275;-1319;42	H(36);2612;-1403;-1656;43
H(18);-463;1229;-332;39	H(37);3459;-181;-247;38
H(19);271;2202;1202;34	H(38A);271;975;4831;35
H(22);546;3249;3258;31	H(38B);-808;385;3836;35

H(39A);-866;2633;4563;43

H(40A);-3128;1759;4852;44

H(39B);-1990;1984;3602;43

H(40B);-2743;533;4632;44

5.7 Pharmakologisch-Experimenteller Teil

Verwendete Elektrolytlösungen:

Zusammensetzung der Tyrode Nährlösung

Verbindung	Menge	Endkonzentration mmol·l ⁻¹
NaCl	80,00 g	136,89
KCl	2,00 g	2,68
NaHCO ₃	10,00 g	11,90
MgCl ₂ · 6 H ₂ O	2,10 g	1,03
CaCl ₂ · 2 H ₂ O	2,65 g	1,80
NaH ₂ PO ₄ · 2 H ₂ O	0,65 g	0,42
D-Glucose · H ₂ O	10,00 g	5,05
H ₂ O	ad 10,0 l	

Zusammensetzung der Altura-Lösung

Verbindung	Menge	Endkonzentration mmol·l ⁻¹
NaCl	68,9 g	117,90
KCl	4,17 g	5,59
NaHCO ₃	21 g	25,00
MgSO ₄ · 7 H ₂ O	2,91 g	1,18
CaCl ₂ · 2 H ₂ O	3,68 g	2,50
NaH ₂ PO ₄ · 2 H ₂ O	2,00 g	1,28
D-Glucose · H ₂ O	10 g	5,50
H ₂ O	ad 10,0 l	

Zusammensetzung der modifizierten Krebs-Henseleit-Lösung

Verbindung	Menge	Endkonzentration mmol·l ⁻¹
NaCl	69,0 g	118,07
KCl	3,50 g	4,69
NaHCO ₃	21,0 g	25,00
MgSO ₄ · 7 H ₂ O	4,04 g	1,64
CaCl ₂ · 2 H ₂ O	2,65 g	1,80
KH ₂ PO ₄ · 2 H ₂ O	1,63 g	1,20
D-Glucose · H ₂ O	9,90 g	5,00
Natriumpyruvat	2,20 g	2,00
H ₂ O	ad 10,0 l	

Reagenzien für den GTPase Assay (humaner Histamin-H₁-Rezeptor)

Kohlelösung (1 l NaH₂PO₄ pH 2,0 + 50 g Aktivkohle)

1 M Tris HCl pH 7,4

100 mM EDTA pH 7,4

1 M MgCl₂

100 mM MgCl₂

10 mM AppNHp

10 mM GTP

10 mM ATP

BSA 6,7 %

CK/CP (1 mg CK + 30 mg CP)

Rea-Mix:

Tris 1 M	350 µl	EDTA 10 mM	70 µl
AppNHp 10 mM	70 µl	CK/CP	70 µl
GTP 10 µM	70 µl	BSA 6,7 %	210 µl
ATP 10 mM	70 µl	H ₂ O bidest.	2520 µl
MgCl ₂ 0,1 M	70 µl		

Bestimmung der *in-vitro* H₁-Rezeptoraktivität am gp-Ileum (Agonismus, bzw. partieller Agonismus)

Meerschweinchen beiderlei Geschlechts wurden durch Nackenschlag getötet und durch Eröffnung der Karotiden entblutet. Der Dünndarm wurde entnommen und vorsichtig von anhaftendem Gewebe befreit. Ganze Segmente der Länge 1,5-2,5 cm wurden in einem auf 37 °C temperierten, gefüllten Organbad (20 ml) eingehängt. Als Medium diente Tyrode-Lösung, die kontinuierlich von Carbogen (95 % O₂, 5 % CO₂) durchströmt wurde. Um cholinerge Effekte zu unterdrücken wurde 10⁻⁷ M Atropin zugesetzt. Die Organe waren mit einem isotonisch arbeitenden Transducer (Typ TIT 1100, FMI GmbH, Seeheim) mit einer Vorlast von 0,5 g verbunden. Die Kontraktionen wurden mit Hilfe eines Mehrkanalverstärkers (FMI GmbH, Seeheim) registriert und mit einem Schreiber (Kompensograph C 1015, Siemens) aufgezeichnet. Während der ca. 80-minütigen Äquilibrationsphase werden die Organe drei bis viermal mit Histamin (1 µM und 10 µM) vorstimuliert. Nach jeder Stimulation erfolgte eine ca. 5-minütige gründliche Auswaschphase sowie eine Ruhephase von 10 min unter Zugabe von 0,1 µM Atropin (Ausschaltung muskarinerger Effekte durch Freisetzung von Acetylcholin). Anschließend wurde für jedes Organ eine KWK für Histamin (0,01 – 30 µM) in kumulativer Technik aufgenommen. Im Anschluss an die Auswasch- und Ruhephase wurden die KWK für die zu testenden Substanzen, entweder in An- oder Abwesenheit des Antagonisten Mepyramin (1 - 10 nM), bestimmt. Die pEC₅₀-Werte wurden nicht korrigiert, da zwei aufeinander folgende Histaminkurven deckungsgleich waren.

Bestimmung des pK_P –Wertes am MS Ileum

Zur Ermittlung der pK_P-Werte diente der oben beschriebene Versuchsaufbau. Nachdem die Endkonzentration der Agonisten in kumulativer Technik (oder als einmalige Bolusinjektion) in das Organbad gegeben worden waren, ließ man den Maximaleffekt, den die Agonisten an den Organen auslösten, bis auf ein Niveau von etwa 50 % abfallen. Anschließend wurde eine zweite Histaminkurve in kumulativer Technik aufgenommen.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen tabellarisch zusammengefasst.

Histaprodifen-Derivate:

No.	N	$E_{\max} \pm SEM$ [%]	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	rel. Pot. [%]	95 % c.i.	$pK_P \pm SEM$	$pA_2 \pm SEM^a$
71	3	30 ± 5	$0,73 \pm 0,09$	19	13 - 22	$6,23 \pm 0,05$	n. b.
72	4	64 ± 7	$-0,82 \pm 0,12$	661	276 - 1580	$7,23 \pm 0,05$	$pD'_2 = 8,47$
73	4	48 ± 5	$-0,38 \pm 0,06$	237	150 - 375	$6,75 \pm 0,03$	$pD'_2 = 9,31 \pm 0,08$
74	4	55 ± 6	$-1,28 \pm 0,12$	1880	805 - 4400	$7,73 \pm 0,23$	$pD'_2 = 8,88 \pm 0,03$
75	6	78 ± 4	$-1,00 \pm 0,13$	989	468 - 2090	n. b.	$8,98 \pm 0,05$
76	4	88 ± 1	$-1,06 \pm 0,08$	1160	665 - 2000	n. b.	$9,15 \pm 0,10$
77	8	0	-	-	-	Antagonist $pA_2 = 6,91 \pm 0,04^{(b)}$	
78	6	38 ± 5	$-0,87 \pm 0,11$	746	402 - 1390	$7,23 \pm 0,04$	$8,87 \pm 0,29$
79	7	20 ± 2	$-0,16 \pm 0,09$	145	87 - 239	$6,34 \pm 0,07$	-(e)
80	9	41 ± 3	$-1,22 \pm 0,10$	1640	980 - 2750	$7,45 \pm 0,03$	$pD'_2 = 9,03 \pm 0,12$
81	10	< 5	-	-	-	Antagonist $pA_2 = 6,65 \pm 0,08^{(b)}$	
82	6	46 ± 3	$-0,55 \pm 0,09$	353	208 - 600	$6,68 \pm 0,04$	$8,78 \pm 0,07$
83	3	15 ± 4	n. b.	n. b.	-	$6,18 \pm 0,09$	-(e)
84	6	56 ± 2	$-1,27 \pm 0,03$	1850	1590 - 2160	$6,70 \pm 0,05$	$9,31 \pm 0,12$
85	4	18 ± 4	$-0,25 \pm 0,02$	176	153 - 201	$6,07 \pm 0,07$	-(e)
86	6	0	-	-	0	Antagonist $pA_2 = 5,96 \pm 0,08^{(b)}$	
87	9	89 ± 1	$-0,84 \pm 0,03$	698	587 - 830	$6,77 \pm 0,04$	$9,19 \pm 0,11$
88	4	~10	-	-	-	$6,09 \pm 0,11$	-
89	4	35 ± 5	$0,19 \pm 0,07$	65	39 - 107	$5,50 \pm 0,04$	-(e)
90	4	63 ± 4	$-0,35 \pm 0,06$	224	147 - 341	$6,11 \pm 0,13$	$9,08 \pm 0,04$
91	7	61 ± 4	$-0,37 \pm 0,10$	234	137 - 399	$6,31 \pm 0,10$	$8,62 \pm 0,17$

No.	N	$E_{\max} \pm SEM$ [%]	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	rel. Pot. [%]	95 % c.i.	$pK_P \pm SEM$	$pA_2 \pm SEM$
93	6	2 ± 1	-	-	-	Antagonist $pA_2 = 6,83 \pm 0,08$	
94	6	47 ± 9	$0,96 \pm 0,06$	11	8 - 16	$5,67 \pm 0,10$	$pD'_2 = 9,07 \pm 0,24$
95	4	55 ± 8	$-0,50 \pm 0,08$	316	178 - 562	$6,33 \pm 0,05$	$8,73 \pm 0,02$
96	3	28 ± 3	$0,13 \pm 0,07$	75	58 - 100 ^(d)	$5,75 \pm 0,02$	-(^e)
97	11	0	-	-	-	Antagonist $pA_2 = 5,26 \pm 0,04^{(c)}$	
98	6	75 ± 5	$-0,17 \pm 0,04$	149	121 - 182	$6,10 \pm 0,04$	$8,78 \pm 0,05$

^(a) Rezeptoraffinität des Standardantagonisten Mepyramin 1-30 nM

^(b) bei Vorinkubation mit 1-3 μ M, Einwirkzeit 5 min

^(c) bei Vorinkubation mit 3-30 μ M, Einwirkzeit 10 min

^(d) Spannweite der rel. Potenz

^(e) Mepyramin-sensitiv

Chirale 2-Alkyl-Phenylhistamine:

No.	N	$E_{\max} \pm SEM$ [%]	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	pEC_{50}	rel. Pot. [%]
(S)-102e	4	78 ± 4	$1,31 \pm 0,08$	5,39	4,9
(R)-102e	4	72 ± 4	$1,78 \pm 0,03$	4,92	1,7
rac-102	7	74 ± 5	$1,48 \pm 0,06$	5,22	3,3
(S)-103e	3	86 ± 2	$1,34 \pm 0,02$	5,36	4,6
(R)-103e	3	55 ± 5	$1,72 \pm 0,02$	4,98	1,9
rac-103	6	72 ± 4	$1,51 \pm 0,08$	5,19	3,1
(S)-104e	6	76 ± 1	$0,85 \pm 0,04$	5,85	14
(R)-104e	6	70 ± 3	$1,30 \pm 0,10$	5,40	5
rac-104	6	69 ± 6	$0,97 \pm 0,09$	5,73	11
(S)-105e	4	97 ± 1	$0,38 \pm 0,03$	6,32	42
(R)-105e	4	92 ± 1	$0,88 \pm 0,03$	5,82	13
(S)-106e	3	≤ 5	n. b.	n. b.	n. b.

(R)-106e	3	≤ 2	n. b.	n. b.	n. b.
(S)-108f	5	71 ± 5	$1,06 \pm 0,04$	5,64	8,7
(R)-108f	6	61 ± 4	$1,95 \pm 0,08$	4,75	1,1
(S)-107d	4	99 ± 1	$0,43 \pm 0,03$	6,27	37
(R)-107d	4	78 ± 4	$1,33 \pm 0,03$	5,37	4,7
Histamin	>99	100	-	6,70	100

No.	N	$E_{\max} \pm SEM$ [%]	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	rel. Pot. [%]	95 % c.i.	$pK_P \pm SEM$
rac-221c	8	$41 \pm 9^{(a)}$	$1,88 \pm 0,06$	1,3	1,75 – 2,01	$4,48 \pm 0,08$
rac-222c	7	$26 \pm 8^{(a)}$	$1,77 \pm 0,09$	1,7	1,56 – 1,98	$4,22 \pm 0,14$

^(a) Effekt durch Mepyramin nicht antagonisierbar

N^α-substituierte 2-Phenylhistamine:

No.	N	$E_{\max} \pm SEM$ [%]	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	rel. Pot. [%]	95 % c.i.	$pK_P \pm SEM$	$pA_2 \pm SEM^{(a)}$
125	5	73 ± 6	$0,60 \pm 0,09$	25	14 - 45	$6,06 \pm 0,05$	$8,47 \pm 0,08$
126	5	23 ± 3	$0,16 \pm 0,09$	70	38 - 127	$6,43 \pm 0,15$	n.b. ^(b)
127	5	71 ± 5	$0,62 \pm 0,09$	24	13 - 43	$6,36 \pm 0,03$	$8,79 \pm 0,31$
130	6	96 ± 2	$0,13 \pm 0,02$	74	66 - 83	$6,11 \pm 0,10$	$9,33 \pm 0,23$
131	4	74 ± 3	$1,02 \pm 0,04$	9,5	$6,9 - 13,2$	$4,89 \pm 0,05$	$9,12 \pm 0,05$
132	6	88 ± 2	$0,66 \pm 0,03$	22	19 - 26	$5,56 \pm 0,10$	$8,99 \pm 0,17$
133	4	93 ± 4	$1,02 \pm 0,04$	9,5	$7,3 - 12,2$	$5,51 \pm 0,14$	$8,39 \pm 0,05$
151	4	90 ± 1	$0,33 \pm 0,03$	47	38 - 58	$5,79 \pm 0,12$	$9,23 \pm 0,10$
152	4	94 ± 1	$0,15 \pm 0,07$	71	42 - 120	$6,22 \pm 0,04$	$8,70 \pm 0,05$
153	5	96 ± 1	$-0,25 \pm 0,06$	178	123 - 257	$6,16 \pm 0,09$	$9,25 \pm 0,01$
156	19	0	-	-	-	kompetitiver Antagonist $pA_2 = 6,52 \pm 0,03^{(c)}$	

157	14	0	-	-	-	kompetitiver Antagonist $pA_2 = 6,64 \pm 0,02^{(c)}$	
158	5	46 ± 6	$0,16 \pm 0,06$	69	49 - 98	$6,11 \pm 0,06$	n.b. ^(b)
172b	7	0	-	-	-	nicht-kompetitiver Antagonist $pD'_2 = 5,03 \pm 0,17^{(d)}$	

^(a) Rezeptoraffinität des Standardantagonisten Mepyramin (3 nM, Inkubationszeit 15 min)

^(b) Mepyramin-sensitiv

^(c) bei Vorinkubation mit 1-30 μ M, Einwirkzeit zwischen 2 und 10 min

^(d) bei Vorinkubation mit 10 μ M, Einwirkzeit 8 min

Acylguanidine:

No.	N	$E_{\max} \pm SEM$ [%]	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	rel. Pot. [%]	$pA_2 \pm SEM^a$	$E_{\max} \text{ (Histamin)} [\%]^{(a,b)}$
167	14	0	-	-	$5,36 \pm 0,05$	65 - 101
168	14	0	-	-	$5,84 \pm 0,05$	60 - 99
169	17	0	-	-	$5,29 \pm 0,04$	95 - 102

^(a) bei Vorinkubation mit 3 - 30 μ M, Einwirkzeit 10 min

^(b) range

Bestimmung der *in-vitro* H₂-Rezeptoraktivität am rechten Meerschweinchen-Vorhof (Agonismus, bzw. partieller Agonismus)

Durch Nackenschlag getöteten und entbluteten Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 350 – 500 g wurde das Herz entnommen und zügig der rechte Vorhof herauspräpariert. Der isolierte Vorhof wurde danach mit einem isometrischen Transducer (Typ TF6V5, Fa. Fleck, Mainz) verbunden und bei einer Temperatur von 32,5 °C kontinuierlich von einer mit Carbogen begasten *Krebs-Henseleit*-Lösung umspült. Die Änderung der Herzfrequenz wurde nach Vorverstärkung einem Herzfrequenzmesser zugeleitet und mit einem PC aufgezeichnet (System FMI GmbH, Seeheim). Nach einer ca. 45-minütigen Spül- und Ruhephase wurde das Medium mit $10^{-6,5}$ M Propranolol versetzt und eine Konzentrations-Wirkungskurve von Histamin (Konzentrationsbereich 10^{-7} – $10^{-4,5}$ M) aufgenommen. Im Anschluss an die Histaminkurve folgte nach einer ca. halbstündigen Spülung eine weitere Zugabe von Propranolol und eine Ruhephase von 30 Minuten. Danach wurde mit der zu untersuchenden Substanz eine Konzentrations-Wirkungskurve erstellt und nach Zugabe der letzten Konzentration mit $10^{-4,5}$ M Cimetidin eine Depression der Kurve provoziert.

Bivalente Phenylhistamine:

No.	N	$E_{\max} \pm SEM$ [%]	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	rel. Pot. [%]	range [%]	$pA_2 \pm SEM$
131	2	54 ± 7	$1,15 \pm 0,01$	7,1	5,9 – 8,7	n. b. ^(a)
132	2	59 ± 16	$1,15 \pm 0,15$	7,1	5,0 – 10,0	n. b. ^(a)
133	2	82 ± 5	$1,07 \pm 0,17$	8,5	5,9 – 12,6	n. b. ^(a)
151	2	60 ± 4	$1,25 \pm 0,18$	5,6	3,7 – 8,5	n. b. ^(a)
152	2	57 ± 15	$0,97 \pm 0,01$	10,7	10,5 – 11,0	n. b. ^(a)
153	2	75 ± 7	$1,37 \pm 0,07$	4,3	3,7 – 5,0	n. b. ^(a)

^(a) Cimetidin-sensitiv**2-substituierte Acylguanidine:**

No.	N	$E_{\max} \pm SEM$ [%]	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	pEC_{50}	rel. Pot. [%]	$pA_2 \pm SEM$ ^(a)
165	2	58 ± 5	$1,86 \pm 0,08$	4,15	1,4	– ^(b)
165 ^(d)	2	81 ± 6	$1,84 \pm 0,18$	4,16	1,4	–
167b	3	100	$-0,73 \pm 0,10$	6,73	533	$6,34 \pm 0,01$
168b	3	88 ± 4	$-0,20 \pm 0,09$	6,20	157	– ^(c)
169b	3	98 ± 1	$-0,58 \pm 0,12$	6,58	383	– ^(c)

^(a) Standardantagonist: Cimetidin 10 μ M, Einwirkzeit 30 min^(b) durch Cimetidin nicht antagonisierbar^(c) nur qualitative Überprüfung der Cimetidin-Sensitivität durch Bolusgabe (30 μ M)^(d) nach Vorinkubation mit 10 μ M Cimetidin, Einwirkzeit 30 min**Bestimmung der *in-vitro* H₃-Rezeptoraktivität am elektrisch stimulierten gplleum (Antagonismus)**

Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 350 bis 500 g wurden durch Nackenschlag getötet und entblutet. Die ca. 30-40 cm von der V. ileocaecalis entfernt liegenden Teile des Ileums und Jejunums wurden herauspräpariert und von anhaftendem Mesenterialgewebe befreit. Nach vorsichtiger Abpräparation des Längsmuskels mit anhaftendem Plexus myentericus wurde dieser zu ca. 2 cm langen

Segmenten zugeschnitten und zwischen zwei Platinelektroden befestigt. Als Badmedium diente Altura – Lösung, die mit einer geringen Menge Cholin (10^{-6} M) versetzt wurde. Das Organ wurde durch Feldstimulation (Rechteckimpulse von 15 V und 0,5 ms, Frequenz 0,1 Hz), (Stimulator I, Typ 215/I, Hugo Sachs Elektronik, March Hugstetten) zu regelmäßigen Kontraktionen angeregt. Danach wurde mit dem hochselektiven Histamin- H_3 -Agonisten (*R*)- α -Methylhistamin eine Konzentrations-Wirkungskurve aufgenommen (1-1000 nM). Es folgte eine 30-minütige Spül- und Ruhephase. Anschließend wurde das Organ für 30 min mit den zu untersuchenden Substanzen, in Gegenwart von Mepyramin (1 μ M), inkubiert, bevor eine weitere KWK mit (*R*)- α -Methylhistamin aufgenommen wurde. Bei den Acylguanidinen **167b**, **168b** und **169b** wurde zusätzlich der H_2 -Antagonist Cimetidin zugegeben.

2-substituierte Acylguanidine:

No.	N	$pA_2 \pm SEM^a$	95 % c.i.	$E_{max} \pm SEM [\%]^{(b)}$	$E_{max} \pm SEM [\%]^{(c)}$
165	6	$6,44 \pm 0,08^{(d)}$	6,25 – 6,63	100 ± 5	103 ± 3
167b	4	$6,97 \pm 0,12^{(e)}$	6,60 – 7,34	124 ± 8	106 ± 4
168b	4	$6,56 \pm 0,13^{(e)}$	6,14 – 6,98	99 ± 4	106 ± 4
169b	6	$6,66 \pm 0,09^{(f)}$	6,43 – 6,88	96 ± 5	104 ± 3

^(a) Inkubationszeit: 30 min

^(b) des Standardagonisten (*R*)- α -Methylhistamin in Anwesenheit des Blockers

^(c) des Standardagonisten (*R*)- α -Methylhistamin bei Kontrollorganen

^(d) mit 10 μ M; ^(e) mit 1 μ M; ^(f) mit 0,5 μ M

2-Methylimidazolylpropanoxyacetophenone:

No.	N	$pA_2 \pm SEM^a$	95 % c.i.	$E_{max} \pm SEM [\%]^{(b)}$	$E_{max} \pm SEM [\%]^{(c)}$
204b	5	$6,58 \pm 0,07$	6,38 – 6,78	108 ± 7	100 ± 7
205	5	$7,41 \pm 0,07$	7,21 – 7,62	110 ± 11	104 ± 6
206	4	$6,98 \pm 0,09$	6,70 – 7,26	102 ± 2	101 ± 3
207b	2	$6,60 \pm 0,06$	n. b.	102 ± 12	92 ± 1
208b^(d)	4	$5,36 \pm 0,07$	5,18 – 5,55	120 ± 3	103 ± 3
209	5	$6,86 \pm 0,07$	6,66 – 7,06	90 ± 5	105 ± 8

^(a) Inkubationszeit: 30 min mit 1 μ M

^(b) des Standardagonisten (*R*)- α -Methylhistamin in Anwesenheit des Blockers

^(c) des Standardagonisten (*R*)- α -Methylhistamin bei Kontrollorganen

^(d) Inkubationszeit: 30 min mit 10 μ M

Bestimmung der GTPase-Aktivität am humanen Histamin-H₁-Rezeptor

Proben in den unterschiedlichen Konzentrationen des zu untersuchenden Liganden werden mit der Rezeptor-tragenden Membran, einem definiertem Reaktionsgemisch und mit radioaktiv markiertem [γ -³²P]-GTP in Tris/HCl-Puffer (pH = 7,4) versetzt (cpm total-Wert). Da die Lösung von [γ -³²P]-GTP in destilliertem Wasser instabil ist bzw. zur Hydrolyse neigt, sollte immer in einer gepufferten Lösung gearbeitet werden. Als Kontrolle wird bei einer Probe anstelle des Liganden 1 mM unmarkiertes GTP verwendet (cpm GTP-Wert). Nach einer Inkubationszeit von 20 min werden die Proben mit Aktivkohle versetzt, um die Reaktion abzustoppen.

Nach Zentrifugation werden die Überstände zur Messung vorsichtig in ein Scini-Vial überführt. Zur Bestimmung der reinen Radioaktivität von [γ -³²P]-GTP (ohne Aktivkohle) wird ein Vial nur mit [γ -³²P]-GTP versetzt und 1:10 mit Wasser verdünnt (cpm total added-Wert). Die Menge an vorhandenem [³²P]-P_i wird mit dem Gerät Perkin Elmer Liquid Scintillation Analyzer Tri Carb 2800 TR ausgezählt und die GTPase-Aktivität wird nach Gleichung 1 berechnet. Die Aktivität der GTPase wird in pmol des Phosphats pro mg Membran pro Minute angegeben.

Die sigmoidalen Konzentrations-Wirkungskurven der Agonisten werden durch nichtlineare Regression erhalten, wobei der Hill-Slope n gleich eins gesetzt wird (curve-fitting-Programm Prism 4.0). Dadurch werden die EC₅₀-Werte, sowie die E_{max}-Werte für die Agonisten ermittelt.

Gleichung 1

$$\frac{\text{pmol}}{\text{mg} \cdot \text{min}} = \frac{[\text{cpm}_{\text{total}} - \text{cpm}_{\text{GTP}}] \cdot \text{pmol}_{\text{GTP(unmarkiert)}} \cdot 1,67}{\text{cpm}_{\text{total added}} \cdot \text{min incubation} \cdot \text{mg (Protein)}}$$

cpm_{total}	Radioaktivität von [³² P]-P _i in 600 µl Probelösung ohne 1mM GTP
cpm_{GTP}	Radioaktivität von [³² P]-P _i in 600 µl Probelösung mit 1mM GTP
pmol_{GTP(unmarkiert)}	absolute Substratmenge im Cup (immer 10 pmol)
1,67	Korrekturfaktor, da nur 600 µl der 1000 µl im Cup vermessen werden
cpm_{total added}	Radioaktivität von [γ - ³² P]-GTP im Cup (ohne Aktivkohle)
min incubation	20 min Inkubation
mg_{Protein}	Menge des Membranproteins (standardmäßig 10 µg Protein)

H ₁ -Agonismus ^(a)					H ₁ -Antagonismus ^(b)	
No.	N	E _{max} [%]	pEC ₅₀	rel. Pot. [%]	N	pA ₂
AK 24	>5	35	n. b.	n. b.	2	5,63
167b	3	0	0	0	14	5,36
AK 57	>5	56	6,5	68	5	5,43
168b	3	0 ^(c)	0 ^(c)	0 ^(c)	14	5,84
169b	3	0	0	0	17	5,29

^(a) hH₁-GTPase-Assay; ^(b) gpH₁-Ileum-Assay;

^(c) Datenlage noch uneinheitlich

Bestimmung der GTPase- Aktivität am humanen Histamin-H₄-Rezeptor Acylguanidine

No.	N	E _{max} ± SEM	pEC ₅₀	rel. Pot.
165	3	0,88 ± 0,04	7,21 ± 0,12	32
167b	3	0,70 ± 0,04	7,11 ± 0,13	26
169b	3	0	0	0

6 Literaturverzeichnis

1. Windaus, A.; Vogt, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3691-3695
2. Barger, G.; Dale, H.H. *J. Chem. Soc.* **1910**, *97*, 466-473
3. Ackermann, D. *Z. Physiol. Chem.* **1910**, *60*, 482-501
4. Dale, H.H.; Laidlaw, P.P. *J. Physiol.* **1911**, *41*, 318-344
5. Dale, H.H.; Laidlaw, P.P. *J. Physiol.* **1912**, *43*, 182-195
6. Bovet, D.; Staub, A.M. *Compt. Rend. Soc. Biol.* **1937**, *124*, 547-549
7. Halpern, B.N. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1942**, *68*, 339-352
8. Nelson, W.L. in: *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 5. Aufl., Hrsg.: Williams, D.A.; Lemke, T.L.; Lippincott Williams & Wilkins **2002**, 798-807
9. Austin, F.K.; Merk, H.F. in: *Harrisons Innere Medizin*, 15. Aufl., Hrsg.: Dietel, M.; Dudenhausen, J.; Suttrop, N.; Braunwald, E.; Fauci, A.; Kasper, D.; Hauser, S.; Longo, D.; Jameson, L.; McGraw-Hill **2003**, 2093-2103
10. Ash, A.S.; Schild, H.O. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1966**, *27*, 427-439
11. Black, J.W.; Duncan, W.A.M.; Durant, G.J.; Ganellin, C.R.; Parson, E.M. *Nature*, **1972**, *236*, 385-390
12. Arrang, J.-M.; Garbarg, M.; Schwartz, J.-C. *Neuroscience* **1985**, *15*, 553-562
13. Arrang, J.-M.; Garbarg, M.; Schwartz, J.-C. *Neuroscience* **1987**, *23*, 149-157
14. Lovenberg, T.W.; Roland, B.L.; Wilson, S.J.; Jiang, X.; Pyati, J.; Huvar, A.; Jackson, M.R.; Erlander, M.G. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *55*, 1101-1107
15. Oda, T.; Morikawa, N.; Saito, Y.; Masuho, Y.; Matsumoto, S. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 36781-36786
16. Liu, C.; Ma, X.-J.; Jang, X.; Wilson, S.J.; Hofstra, C.L.; Blevitt, J.; Pyati, J.; Li, X.; Chai, W.; Carruthers, N.; Lovenberg, T.W. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 420-426
17. Morse, K.L.; Behan, J.; Laz, T.H.; West, R-E.; Greenfeder, S.A.; Anthes, J.C.; Umland, S.; Wan, Y.; Hipkin, W.; Gonsiorek, W.; Shin, N.; Gustafson, E.L.; Qiao, X.; Wang, S.; Hedrik, J.A.; Greene, J.; Bayne, M.; Monsma Jr., F.J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *296*, 1058-1066
18. Nguyen, T.; Shapiro, D.A.; George, S.R.; Setola, V.; Lee, D.K.; Cheng, R.; Rauser, L.; Lee, S.P.; Lynch, K.R.; Roth, B.L.; O'Dowd, B.F. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 427-433
19. Zhu, Y.; Michalovich, D.; Wu, H.; Tan, K.B.; Dytko, G.M.; Mannan, I.J.; Boyce, R.; Alston, J.; Tierney, L.A.; Li, X.; Herrity, N.C.; Vawter, L.; Sarau, H.M.; Ames, R.S.; Davenport, C.M.; Hieble, J.P.; Wilson, S.; Bergsma, D.J.; Fitzgerald, L.R. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 434-441
20. O'Reilly J. *Recept. Signal Transduct. Res.* **2002**, *22*, 431-448
21. Bekkers, J.M. *Science* **1993**, *26*, 104-106
22. Vorobjev, V.S.; Sharanova, I.N.; Walsh, I.B.; Haas, H.L. *Neuron* **1993**, *11*, 837-844
23. Zwart, R.; Blank, T.; Spiess, J. *Neuro Report* **1996**, *7*, 2206-2210

24. Meyer, J.L.; Hall, A.C.; Harrington, M.E. *J. Biol. Rhythms* **1998**, *13*, 288-295
25. Munir, M.; Lu, L.; Wang, Y.; Luo, J.; Wolfe, B.B.; McGonigle, P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *276*, 819-882
26. Colwell, C.S.; Levine, M.S. *Brain Res.* **1997**, *766*, 205-212
27. a) Brandes, L.J.; MacDonald, L.M.; Bogdanovic, R.P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, *126*, 905-910 b) Brandes, L.J.; Bogdanovic, R.P.; Cawker, M.D.; La Bella, F.S. *Cancer Res.* **1987**, *47*, 4025-4031
28. Black, J.W.; Ganellin, C.R. *Experientia* **1974**, *30*, 111-113
29. Paiva, T.B.; Tominaga, M.; Paiva, A.C. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 689-692
30. Durant, G.J.; Ganellin, C.R.; Parsons, M.E. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 905-909
31. Ganellin, C.R. in: *Molecular and Quantum Pharmacology*, Hrsg.: Bergmann, E.D.; Pullman, B.; Reidel, D.; Dordrecht, Niederlande, **1974**, 43-53
32. Ganellin, C.R. *J. Pharm. Pharmacol.* **1973**, *25*, 787-792
33. Ramirez, F.J.; Tunon, I.; Collado, J.A.; Silla, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 2328-2340
34. Mebs, D. *Gifftiere*, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, **2000**
35. Schmidt, G. *Giftige und gefährliche Spinnentiere*, 2. Auflage, Westarp Wissenschaften, Neue Brehm Bücherei Bd. 608, **2000**
36. Teuscher, E.; Lindequist, U. *Biogene Gifte*, 2. Auflage, G. Fischer Verlag, **1994**
37. Schwartz, J.-C.; Arrang, J.-M.; Garbarg, M.; Pollard, H.; Ruat, M. *Physiol. Rev.* **1991**, *71*, 1-51
38. Marquardt, H.; Schäfer, S. *Lehrbuch der Toxikologie*, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, **2004**
39. Smits, R.P.; Steinbusch, H.W.; Mulder, A.H. *Neurochem. Int.* **1988**, *12*, 193-201
40. Van der Vliet, A.; van der Werf, J.F.; Bast, A.; Timmerman, H. *J. Pharm. Pharmacol.* **1988**, *40*, 577-579
41. Schayer, R.C.; Cooper, J.A.D. *J. Appl. Physiol.* **1956**, *9*, 481-483
42. Schlegl, B. *Dissertation*, Universität Düsseldorf **2005**
43. Rang, H.; Dale, M.; Ritter, J. *Pharmacology*, Churchill Livingstone, **2003**
44. Arrang, J.-M.; Drutel, G.; Garbarg, M.; Ruat, M.; Traiffort, E.; Schwartz, J.-C. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1995**, *757*, 314-323
45. Gomperts, B.D.; Kramer, I.; Tatham, P.E.R. *Signal Transduction*, Elsevier Academic Press, **2004**
46. Xie, P.; Browning, D.D.; Hay, N.; Mackman, N.; Ye, R.D. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 24907-24914
47. Bakker, R.A.; Schoonus, S.B.J.; Smit, M.J.; Timmerman, H.; Leurs, R. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *60*, 1133-1142

48. Matsubara, M.; Tamura, T.; Ohmori, K.; Hasegawa, K. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *69*, 433-449
49. Saitou, N.; Nei, M.; *Mol. Biol. Evol.* **1987**, *4*, 406-425
50. Liu, Changlu; Wilson, S.L.; Kuei, Chester; Lovenberg, T.W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *299*, 121-130
51. Yamashita, M.; Fukui, H.; Sugama, K.; Horio, Y.; Ito, S.; Mizoguchi, H.; Wada, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 11515-11519
52. Fujimoto, K.; Horio, Y.; Sujama, K.; Ho, S.; Liu, Y.Q.; Fukui, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, *190*, 294-301
53. Horio, Y.; Mori, Y.; Higuchi, J.; Fujimoto, K.; Ho, S.; Fukui, K. *J. Biochem.* **1993**, *114*, 400-414
54. Inove, I.; Taniuchi, I.; Kitamura, D.; Jenkins, N.A.; Copeland, N.G.; Watanabe, T. *Genomics* **1996**, *36*, 178-181
55. de Backer, M.D.; Gommeren, W.; Moereels, H.; Nobels, G.; van Gompel, P., Leysen, J.E.; Luyten, W.H.M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, *197*, 1601-1608
56. Fukui, H.; Fujimoto, K.; Mizuguchi, H.; Sakamoto, H.; Horio, Y.; Takai, S.; Yamada, K.; Ito, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *201*, 891-901
57. Smit, M.J.; Timmerman, H.; Hijzelendoorn, J.C.; Fukui, H.; Leurs, R. *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *117*, 1071-1080
58. Rote Liste **2005**
59. Arzneimittelkursbuch 2004 / 2005; AVI Arzneimittel-Verlags GmbH, Berlin, **2004**
60. Zingel, V.; Leschke, C.; Schunack, W. *Progress in Drug Research* **1995**, Birkhäuser Verlag, Basel, Vol. 44, 49-85
61. a) Zingel, V.; Elz, S.; Schunack, W. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 673-680; b) Zingel, V. *Dissertation*, Freie Universität Berlin **1990**
62. a) Leschke, C.; Elz, S.; Garbarg, M.; Schunack, W. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1287-1294; b) Leschke, C. *Dissertation*, Freie Universität Berlin **1994**
63. Kramer K.; Elz S.; Pertz H.H.; Schunack W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2583-2588
64. Menghin, S.; Pertz, H.H.; Kramer, K.; Seifert, R.; Schunack, W.; Elz, S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5458-5470
65. Elz, S.; Kramer, K.; Pertz, H.H.; Detert, H.; ter Laak, A.M.; Kühne, R.; Schunack, W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1071-1084
66. Mebs, D. in : *Clinical Toxicology of Animal Venoms*, Hrsg.: Meier, J.; White, J.; CRC Press Inc., **1995**, 27-31
67. Hügler, P.; Laubenthal, H. in: *Das NAW-Buch – Praktische Notfallmedizin*, Hrsg.: Madler, C.; Jauch, K.-W.; Werdan, K.; Urban & Schwarzenberg, **1995**, 435-444

68. Lindner, E. *Toxikologie der Nahrungsmittel*, 4. Auflage, Thieme Verlag, **1990**, 115-116
69. Hahn, A.; Michalak, H.; Engler, A.; Preußner, K.; Heinemeyer, G.; Gundert-Remy, U. *Ärztliche Mitteilungen bei Vergiftungen* 1999, bgvv-Pressestelle, Berlin, **1999**, 37-38
70. Roth, H.J.; Fenner, H. *Arzneistoffe*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, **2000**, 595-611
71. Böhm, H.-J.; Klebe, G.; Kubinyi, H. *Wirkstoffdesign*, Spektrum-Akademischer Verlag, Heidelberg, 2. Auflage, **2002**, 157-158
72. Black, J.W.; Duncan, W.A.M.; Durant, G.J.; Ganellin, C.R.; Parsons, E.M.; *Nature* **1972**, 236, 385-390
73. Hill, S.J.; Ganellin, C.R.; Timmerman, H.; Schwartz, J.-C.; Shankley, N.P.; Young, J.M.; Schunack, W.; Levi, R.; Haas, H.L. *Pharmacol. Rev.* **1997**, 49, 253-277
74. Baumann, G.; Permanetter, B.; Wirtzfeld, A. *Pharmacol. Ther.* **1984**, 24, 165-177
75. Buschauer, A. *Arzneim.-Forsch.* **1987**, 37, 1003-1007
76. Buschauer, A. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1963-1970
77. Elz, S.; Schunack, W. *Arzneim. Forsch.* **1988**, 38, 327-332
78. Durant, G.J.; Ganellin, C.R.; Hills, D.W.; Miles, P.D.; Parsons, M.E.; Pepper, E.S.; White, G.R. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1414-1422
79. Dove, S.; Elz, S.; Seifert, R.; Buschauer, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 941-954
80. Igel, P., *persönliche Mitteilung*
81. Brunton, L.L. in: *Goodman & Gilman – Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie*, 9. Auflage, Hrsg.: Hardman, J., G.; Limbird, L.E.; Molinoff, P.B.; Ruddon, R.W.; Goodman Gilman, A.; Mc Graw-Hill, **1998**, 929-943
82. Dove, S.; Buschauer, A. *Pharm. Helv. Act.* **1998**, 73, 145-155
83. a) Schulze, F.R.; Buschauer, A.; Schunack, W. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1998**, 6, 177-186;
b) Wolf, C.; Schulze, F.R.; Buschauer, A.; Schunack, W. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1998**, 6, 187-196
84. Morisset, S.; Rouleau, A.; Ligneau, X.; Gbahou, F.; Tardivel-Lacombe, J.; Stark, H.; Schunack, W.; Ganellin, C.R.; Schwartz, J.-C.; Arrang, J.-M. *Nature* **2000**, 408, 860-864
85. Hancock, A.A.; Esbenshade, T.A.; Krueger, K.M.; Yao, B.B. *Life Sci.* **2003**, 73, 3043-3072
86. Drutel, G. *Mol Pharmacol.* **2001**, 59, 1-8
87. Wiedemann, P. et al. *J. Neural. Transm.* **2002**, 109, 443-453
88. Leurs, R.; Bakker, R.; Timmerman, H.; de Esch, I. *Nature Reviews* **2005**, 4, 107-120
89. a) Leurs, R.; Timmerman, H. *The Histamine H₃ Receptor*, Elsevier, Amsterdam, **1998**;
b) Arrang, J.-M.; Garbarg, M.; Lancelot, J.C. *Nature* **1987**, 327, 117-123

90. Meier, G.; Apelt, J.; Reichert, U.; Graßmann, S.; Ligneau, X.; Elz, S.; Leurquin, F.; Ganellin, C.R.; Schwartz, J.-C.; Schunack, W.; Stark, H. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *13*, 249-259
91. Celanire, S.; Wijtmans, M.; Talaga, P.; Leurs, R.; de Esch, J.P. *Drug Dis. Today* **2005**, *10*, 1613-1627
92. Oda, T.; Matsumoto, S.; Masuho, Y.; Takasaki, J.; Matsumoto, M.; Kamohara, M.; Saito, T.; Ohishi, T.; Soga, T.; Hiyama, H.; Matsushime, H.; Furuichi, K. *Biochim. Biophys. Act.* **2002**, *1575*, 135-138
93. Nakamura, T.; Itadani, H.; Hidaka, Y.; Ohta, M.; Tanaka, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *279*, 615-620
94. Coge, F.; Guenin, S.-P.; Rique, H.; Boutin, J.A.; Galizzi, J.P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *284*, 301-309
95. De Esch, I.; Thurmond, R.L.; Jongejan, A.; Leurs, R. *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 462-469
96. Jablonowski, J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3957-3960
97. Varga, C.; Horvath, K.; Berko, A.; Thurmond, R.L.; Dunford, P.J.; Whittle, B.J.R. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *522*, 130-138
98. Schütz, H.; Ahrens, B. *Psychopharmaka* in: Handbuch gerichtliche Medizin Band 2, Hrsg.: Madea, B.; Brinkmann, B.; Springer-Verlag, Berlin, **2004**, 309-310
99. Patil, R.; Elz, S.; Reiser, O. *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 672-676
100. Menghin, S. *Dissertation*, Freie Universität Berlin **2004**
101. Schwartz, J.-C.; Arrang, J.-M.; Bouthenet, M.-L.; Garbarg, M.; Pollard, H.; Ruat, M. in: *Handb. Exp. Pharmacol.*, Hrsg.: Uvnäs, B.; Springer Verlag, **1991**, 191-242
102. Hill, S.J.; Ganellin, C.R.; Timmermann, H.; Schwartz, J.-C.; Shankley, N.P.; Young, J.M.; Schunack, W.; Levi, R.; Haas, H.L. *Pharmacol. Rev.* **1997**, *49*, 253-278
103. Russell, W. L.; Henry, D. P.; Phebus, L. A.; Clemens, J.A. *Brain Res.* **1997**, *512*, 95-101
104. Yamatodani, A.; Inagaki, N.; Panula, P.; Itowi, N.; Watanabe, T.; Wada, H.; in: *Handb. Exp. Pharmacol.*; Herausg.: Uvnäs, B., Springer-Verlag **1991**, *97*, 243-283
105. Prast, H.; Tran, M.H.; Lamberti, C.; Fischer, H.; Kraus, M.; Grass, K.; Philippu, A. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1999**, *360*, 552-557
106. Malmberg-Aiello, P.; Ipponi, A.; Bartolini, A.; Schunack, W. *Neurosci. Lett.* **2000**, *288*, 1-4
107. Izumizaki, M.; Iwase, M.; Kimura, H.; Yanai, K.; Watanabe, T.; Homma, I. *Neurosci. Lett.* **2000**, *284*, 139-142

108. Kjaer, A.; Larsen, P.J.; Knigge, U.; Jorgensen, H.; Warberg, J. *J. Eur. Endocrinol.* **1998**, 139, 238-243
109. Finch, L.; Hicks, P.E. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1976**, 293, 151-157
110. Kramer, K. *Dissertation*, Freie Universität Berlin **1999**
111. Xie, S.X.; Kraus, A.; Ghorai, P.; Ye, Q.Z.; Elz, S.; Buschauer, A.; Seifert, R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, 317, 1262-1268
112. Sadek, B.; Elz, S.; Pertz, H.H.; Stark, H.; Schunack, W. *Inflamm. Res.* **2004**, 53, Supplement 2, 12-18
113. Van der Merwe, H. *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **1928**, 177, 301-314
114. Weidenhagen, R.; Herrmann, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, 68, 1953-1961
115. Huebner, Ch. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4667-4669
116. Pyman, F.R. *J. Chem. Soc.* **1911**, 99, 668
117. Ewins, A.J. *J. Chem. Soc.* **1911**, 99, 2052
118. Zingel, V. *Dissertation*, Freie Universität Berlin **1990**
119. Jain, R.; Cohen, L.A.; El-Kadi, N.A.; King, M.M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 2365-2370
120. Jain, R.; Cohen, L.A.; King, M.M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 4539-4548
121. a) Shirley, D.A.; Alley, P.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4922-4927; b) Davis, D.P.; Kirk, K.L.; Cohen, L.A. *J. Heterocyclic. Chem.* **1982**, 19, 253-256; c) Iddon, B.; Lim, B.L. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1983**, 271-273; d) Whitten, J.P.; Matthews, D.P.; McCarthy, J.R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1891-1894; e) Lipshutz, B.H.; Huff, B.; Hagen, W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3411-3414; f) Übersichtsarbeit: Iddon, B. *Heterocycles* **1985**, 23, 417-443; g) Katritzky, A.R.; Slawinski, J.J.; Brunner, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1139-1145
122. Kirk, K. L. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4381-4383
123. Breukelman, S.P.; Leach, S.E.; Meakins, G.D.; Tirel, M.D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2801-2807
124. Breukelman, S.P.; Meakins, G.D.; Tirel, M.D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4570-4571
125. Macor, J.E.; Chenars, B.L.; Post, R.J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7496-7498
126. Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag **2004**, 99
127. Bastiaansen, L.A.M.; Godefroi, E.F. *Synthesis* **1978**, 675 - 676
128. a) Hutchins, R.O. in: *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 8, Hrsg.: Trost, B.M.; Fleming, I.; Pergamon Press Oxford, U.K., **1991**, 327; b) Todd, D. *Org. React.* **1948**, 4, 378-422
129. Kim J.-W., Abdelaal S.M., Bauer I.; Heimer, N.E. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 54, 1256-1264
130. Chadwick, D.J.; Ngochindo, R.I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 481-486

131. Carpenter, A.J.; Chadwick, D.J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2351-2358
132. Hass, H.B.; Riley, E.F. *Chem. Rev.* **1943**, *32*, 373-375
133. a) Heerding, D.A.; Chan, G.; DeWolf, W.E., Jr.; Fosberry, A.; Jaworski, D.D.; McManus, E.; Miller, W.H.; Moore, T.D.; Payne, D.J.; Qiu, X.; Rittenhouse, S.F.; Slater-Radosti, C.; Smith, W.; Takata, D.T.; Vaidya, K.S.; Yuan, C.C.K.; Huffman, W.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2061-2065; b) Collins, J.L.; Blanchard, S.G.; Barwell, G.E.; Charifson, P.S.; Cobb, J.E.; Henke, B.R.; Hull-Ryde, E.A.; Kazmierski, W.M.; Lake, D.H.; Leesnitzer, L.M.; Lehmann, J.; Lenhard, J.M.; Orband-Miller, L.A.; Gray-Nunez, Y.; Parks, D.J.; Plunkett, K.D.; Tong, W.-Q. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054.
134. Review zu Mitsunobu-Reaktionen: Mitsunobu O. *Synthesis* **1981**, 1-28
135. Holler, T.P.; Ruan, F.; Spaltenstein, A.; Hopkins, P.B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4570-4575.
136. Liu, Y.; Vederas, J.C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7856-7859
137. Kirk, K.L. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 57-59
138. Katritzki, A. R.; Akutagawa, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2949-2952
139. De Selms, R.C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2165-2167
140. Preston, P.N. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 279-314 (Übersicht über Benzimidazol-Chemie)
141. Benghiat, E.; Crooks, P.A. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1470-1477
142. Abayeh, O.J.; Olagbemiro, T.O.; Agho, M.O.; Amupitan, J.O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, *103*, 687-689
143. Gilman, H.; Beel, J.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *71*, 2328-2331
144. Saito, K.; Kambe, S.; Nakano, Y.; Sakurai, A.; Midorikawa, H. *Synthesis*, **1983**, *3*, 210-212
145. Fathy, N.M.; Motti, F.M.A.; Elgemeie, G.E.H.; *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 509-512
146. Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *Synthesis* **1987**, *7*, 998-1001
147. Dondoni, A.; Perrone, D., *J. Org. Chem.* **1995**, *15*, 4749-4754
148. Schneider, D. *Dissertation*, Regensburg **2002**
149. Bulger, P.G.; Cotrell, I.F.; Cowden, C.J.; Davies, A.J.; Dolling, U.-H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1297-1301
150. Martinez-Perez, J.A.; Pickel, M.A.; Caroff, E.; Woggon, W.-D. *Synlett* **1999**, *12*, 1875-1878
151. Aldabbagh, F.; Bowman, W.R.; Mann, E.; Slawin, A.M.Z. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8111-8128
152. Abdel-Magid A.F.; Carson K.G.; Harris B.D.; Maryanoff C.A.; Shah R.D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

153. Radziszewski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 487-495
154. a) Stanforth, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 263-303; b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633-9695; c) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 972-980
155. Martin, A.R.; Yang, Y. *Acta Chim. Scand.* **1993**, 47, 221-230
156. Fu, J.-M.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1665-1668
157. Klem R.E.; Skinner H.F.; Walba H.; Isensee R.W. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 403-404
158. Pyman F.; Stanley E. *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 2484-2488
159. Mohammadpoor-Baltork, I.; Zolfigol, M.A.; Abdollahi-Alibeik, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8687-8690
160. Anastassiadou, M.; Baziard-Mouysset, G.; Payard, M. *Synthesis* **2000**, 13, 1814-1816
161. Hughley, J.L.; Knapp, S.; Schugar, H. *Synthesis Comm.* **1980**, 1, 489-490
162. Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5274-5275
163. Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 172-174
164. Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 4502-4510
165. Henry, L. *Compt. Rend.* **1895**, 121, 211
166. Ho, B.T.; Mclsaac, W.M.; An, R.; Wayne, T.L.; Walker, K.E.; Englert, L.F.; Noel, M.B. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 26-30
167. Beschreibung der Durchführung von Henry-Reaktionen a) Hassner, A.; Stumer, C. *Organic syntheses based on name reactions and unnamed reactions*; Oxford, Elsevier Science Ltd., **1995**; b) Shulgin, A.; Shulgin, A. *Pihka!*; Berkeley, Transform Press, **1995**
168. a) Dirlam, N.L.; Moore, B.S.; Urban, F.J. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3587-3591; b) Cicci, S.; Ponzuoli, P.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1583-1587; c) Shi, Y.-J.; Hughes, D.L.; McNamara, J.M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3609-3611; d) Guanti, G.; Banfi, L.; Basso, A.; Bevilacqua, E.; Bondanza, L.; Riva, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2889-2892
169. Schmidt, W. *Optische Molekülspektroskopie*, 2. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 309-328
170. Mechoulam, R.; Hirschfeld, A. *Tetrahedron* **1967**, 23, 239-242
171. Hepp, M.; Schunack, W. *Arch. Pharm.* **1980**, 313, 756-762
172. Krishnamurti, S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3315-3318
173. Reppe, W. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1955**, 596, 38-79
174. Herr, R.J. *Technical Reports*, Albany Mol. Res. **1999**, 3, 1-36
175. Stark, H.; Purand, K.; Ligneau, X.; Rouleau, A.; Arrang, J.-M.; Garbarg, M., Schwartz, J.-C.; Schunack, W. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1157-1163

176. Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage, John Wiley & Sons Inc., **1999**
177. Feichtinger, K.; Sings, H.L.; Baker, T.J.; Matthews, K.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8432-8439
178. Dodd, D.S.; Kozikowski, A.P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 977-980
179. Cantor, S.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 2902-2905
180. Staab, H.A. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 609, 75
181. Keenan, R.M.; Weinstock, J.; Finkelstein, J.A.; Franz, R.G.; Gaitanopoulos, D.E.; Girard, G.R.; Hill, D.T.; Morgan, T.M.; Samanen, J.M.; Hempel, J.; Eggleston, D.S.; Aiyar, N.; Griffin, E.; Ohlstein, E.H.; Stack, E.J.; Weidley, E.F.; Edwards, R. *J. Med. Chem.* **1992**, 37, 3858-3872
182. Stark, H.; Ligneau, X.; Sadek, B.; Ganellin, C.-R.; Arrang, J.-M.; Schwartz, J.-C.; Schunack, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2379-2382
183. Stark, H.; Sadek, B.; Krause, M.; Hüls, A.; Ligneau, X.; Ganellin, C.-R.; Arrang, J.-M.; Schwartz, J.-C.; Schunack, W. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3987-3994
184. Sawa, N.; Gohda, K. *Chem. Abst.*, **1978**, 88, 50846
185. Godefroi, E.F.; Loozen, H.J.J.; Luderer-Platje, L.T. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1972**, 91, 1383
186. Iddon, B.; Lim, B.L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 271-276
187. Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-884
188. Sundberg, R.J. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, 14, 517-518
189. Dziuron, P.; Schunack, W. *Arch. Pharm.* **1975**, 308, 417-422
190. Böhme, R.; Rotscheidt, K.; Breitmaier, E. *Synthesis* **1989**, 9, 109-113
191. Kamatani, A.; Overman, L.E. *J. Org. Chem.* **1999**, 111, 314-321
192. Breslow, R.; Hunt, J.T.; Smiley, R.; Tarnowski, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5337-5342
193. Palmer, B.D.; Denny, W.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 95-99
194. Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 21, 1871-1874
195. Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 158-163
196. Heim, R.; *Dissertation*, Freie Universität Berlin **2003**
197. Marano, M.; Kaumann, A.J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1976**, 198, 518-525
198. Kelley, M.T.; Bürckstümmer, T.; Wenzel-Seifert, K.; Dove S.; Buschauer, A.; Seifert, R. *Mol. Pharmacol.* **2001**, 60, 1210-1225
199. Seifert, R.; Wenzel-Seifert, K.; Bürckstümmer, T.; Pertz, H.H.; Schunack, W.; Dove, S.; Buschauer, A.; Elz, S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 305, 1104-1115
200. Schild, H.O. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1947**, 2, 189-206

201. Striegl, B. *Dissertation*, Universität Regensburg **2006**
202. Bökesoy, T.A.; Onaran, H.O. *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, 197, 49
203. Inagati, N.; Fukui, H.; Ito, A.; Yamatodani, A.; Wada, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, 88, 4215
204. Jennings, L.; Malek, N.; Gimeno, A.; Pozo, M.J.; Singh, J.; Salido, G.M.; Davison, J.S. *J. Physiol.* **1992**, 446, 195
205. Bull, H.A.; Courtney, P.F.; Rustin, M.H.A.; Dowd, P.M. *Br. J. Pharmacol.* **1992**, 107, 276
206. Malinowska, B.; Schlicker, E. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1993**, 347, 55
207. Walczynski, K.; Timmerman, H.; Zuiderveld, O.P.; Zhang, M.Q.; Glinka, R. *Il Farmaco* **1999**, 54, 533-541
208. Lim, H.D.; van Rijn, R.M.; Ling, P.; Bakker, R.A.; Thurmond, R.L.; Leurs, R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, 314, 1310-1321
209. Jablonowski, J.A.; Carruthers, N.I.; Thurmond, R.L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 993-1000
210. Lipp R.; Stark, H.; Arrang J.-M.; Garbarg, M.; Schwartz, J.-C.; Schunack, W. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 219-225
211. Young, R.C.; Ganellin, C.R.; Griffiths, R.; Mitchell, R.C.; Parsons, M.E.; Saunders, D.; Sore, N.E. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, 28, 201-211
212. Portoghese, P.S. *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, 10, 230-235
213. Xie, S.X.; Kraus, A.; Ghorai, P.; Ye, Q.Z.; Elz, S.; Buschauer, A.; Seifert, R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, 317, 1262-1268
214. Elz, S. *persönliche Mitteilung*
215. Eriks, J.C.; van der Goot, H.; Sterk, G.J.; Timmerman, H. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3239-3246
216. Parsons, M.E.; Blakemore, R.C.; Durant, G.J.; Ganellin, C.R. *Agents Actions* **1975**, 5, 464
217. Geyer, G. *Diplomarbeit*, Universität Regensburg **2004**
218. Ligneau, X.; Garbarg, M.; Vizuetta, M.L.; Diaz, J.; Purand, K.; Stark, H.; Schunack, W.; Schwartz, J.-C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, 271, 452-459
219. Vinokurova, N.M.; Feldmann, I.K. *Khim.-Farm. Zh.* **1968**, 2, 25
220. Maerker, A.; Passlack, M. *Chem. Ber.* **1983**, 116, 710-723
221. Johnston, K.M.; Strotter, R.G. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 4059-4064
222. Breslow, R.; Hunt, J.T.; Smiley, R.; Tarnowski, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5337-5342

223. Tang, C.C.; Davalian, D.; Huang, P.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3918-3922
224. Zoller, G.; Beyerle, R.; Schindler, U. *Eur. Pat. Appl.*, EP 287988; 26.10.1988, *Chem. Abstr.* **1988**, *110*, 135078,
225. Wawzonek, S.; Kozikowski, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1641-1643
226. Jackson, R.W.; Manske, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 5029
227. Casella, L.; Gullotti, M.; Pintar, A.; Pincioli, F.; Vigano, R. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1**, **1989**, 1161-1170
228. Benghiat, E.; Crooks, P.A. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1470-1477
229. Wawzonek, S.; Maynard, M.M. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3618-3622
230. Takechi, H.; Machida, M.; Kanaoka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2853-2863
231. Campaigne, E.; Thompson, R.C.; van Werth, J.E. *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, *1*, 577-595
232. Schiller, R. *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 730-734
233. Iversen, P.E.; Lund, H. *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 2649-2651
234. Hinegardner, W.S.; Johnson, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 3724-3727
235. Bulger, P.; Cottrell, I.F.; Cowden, C.J.; Davies, A.J.; Dolling, U.-H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1297-1301
236. Cox, J.M.; Bellini, P.; Barret, R.; Ellis, R.M.; Hawkes, T.R. *PCT Int. Appl. UK Patent* WO 9315610; 19.08.1993, *Chem. Abstr.* **1993**, *120*, 134813,
237. Beraud, J.; Metzger, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 2072-2074
238. Koper, J.G.; van der Vliet, A.; van der Goot, H.; Timmerman, H. *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.* **1990**, *12*, 236
239. Ghorai, P. unveröffentlichte Ergebnisse

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet.

Regensburg, den
